

Hyponatremia in Cirrhosis

ธีรทัศน์ จงบุญญาภาพ
ณัชญา จำรุงกุล

หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย decompensated cirrhosis เนื่องจากมีความผิดปกติของกรรไกรสมดุลของน้ำในร่างกาย¹ แม้ว่ามีการศึกษาพบภาวะนี้ในผู้ป่วยตับแข็งมานานกว่า 50 ปี² แต่ในระยะแรกยังไม่ทราบถึงความสำคัญ จนกระทั่งเริ่มมีการศึกษาพบว่า hyponatremia เป็นตัวชี้วัดการพยากรณ์โรค (prognostic indicator) ในภาวะตับแข็ง^{3,4} ทั้งในระยะก่อนและหลังได้รับการปลูกถ่ายตับ⁵⁻⁹ ภาวะนี้จึงได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นจนมีการศึกษาวิจัยต่างๆ มากขึ้นเป็นลำดับ และเริ่มมีการพัฒนาคิดค้นยาเพื่อใช้ในการรักษาภาวะนี้โดยเฉพาะ เช่น ยากลุ่ม Vaptans ซึ่งออกฤทธิ์ต้าน arginine vasopressin ใน renal tubules ทำให้สามารถเพิ่มการขับ solute free water ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มตามกลไกการเกิดโรค คือ 1) hypovolemic hyponatremia และ 2) hypervolemic hyponatremia หรือ dilutional hyponatremia

Hypovolemic hyponatremia เกิดจากการขาด plasma volume เมื่อตรวจร่างกายจะไม่พบน้ำในช่องท้องหรือขาบวม มักเกิดจากการได้รับยาขับปัสสาวะมากเกินไป

Hypervolemic hyponatremia มักจะตรวจพบน้ำในช่องท้องและขาบวม เป็นผลจากการที่ไตไม่สามารถขับ solute free water ได้ ในที่นี้จะกล่าวถึง กลุ่ม hypervolemic hyponatremia เป็นหลัก



คำจำกัดความและความชุก

ในปัจจุบันคำจำกัดความของภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งยังไม่ชัดเจนว่าควรใช้ค่า serum sodium ระดับที่ต่ำกว่า 130 หรือ 135 mEq/L ในการวินิจฉัยภาวะนี้ จากการศึกษาทบทวนวรรณกรรม กลุ่ม Gines P¹¹ ใช้ระดับที่ต่ำกว่า 130 mEq/L เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัย เนื่องจากยังไม่มีเกณฑ์ที่แน่นอน ผลการศึกษาหาความชุกของภาวะนี้จึงแตกต่างกันไปตามคำจำกัดความ การศึกษาแบบ prospective population survey ในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะน้ำในช่องท้องร่วมด้วย¹² พบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีระดับ serum sodium <135 mEq/L และประมาณหนึ่งในห้ามีระดับ serum sodium <130 mEq/L (ตารางที่ 1)

พยาธิกำเนิด

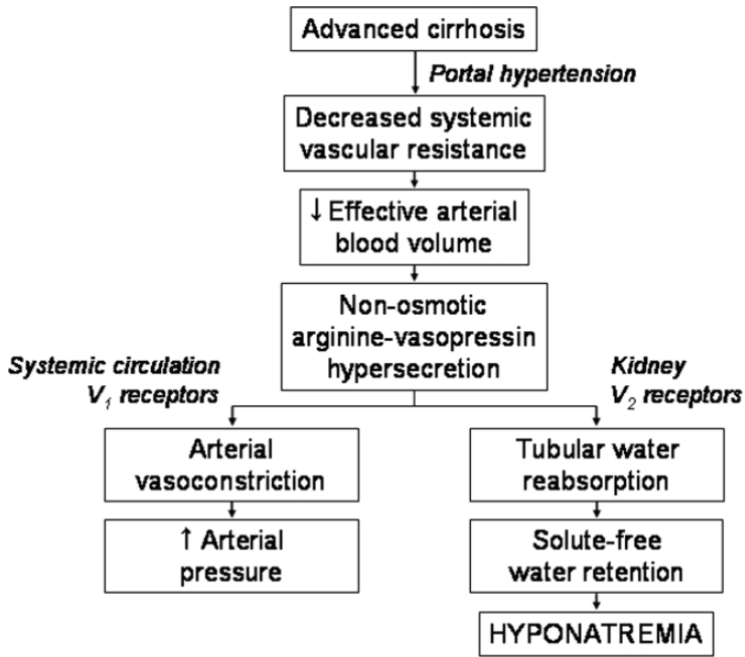
พยาธิกำเนิดของภาวะนี้เกี่ยวข้องกับโดยตรงกับการเปลี่ยนแปลงด้าน hemodynamic และ neurohormonal adaptation ในผู้ป่วยตับแข็งและมีภาวะ portal hypertension (ภาพที่ 1) โดยมีกลไกหลัก 3 ประการ ได้แก่

1. Systemic vasodilatation

การเกิด systemic vasodilatation นั้นเป็นผลจากปัจจัยหลายอย่าง ทั้งจากการเพิ่มขึ้นของ local และ systemic vasodilators ร่วมกับการที่หลอดเลือด splanchnic ตอบสนองต่อ vasoconstrictors ลดลง โดยปัจจัยที่สำคัญที่สุดคือ

ตารางที่ 1 Prevalence of hyponatremia in cirrhosis with ascites

Serum Na (mEq/L)	Prevalence (%)
< 135	49.4
< 130	21.6
< 125	5.7
< 120	1.2



ภาพที่ 1 Proposed mechanism of hypersecretion and renal and systemic effects of vasopressin in cirrhosis with ascites

ว่าเกิดจาก nitric oxide (NO)¹³ ซึ่งถูกกระตุ้นให้มีการสร้างมากขึ้นโดย endotoxin ที่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารและถูกกำจัดออกน้อยลงในภาวะตับแข็งที่มี portal systemic shunting เพิ่มขึ้นและมีการลดลงของ reticuloendothelial cell function^{14,15}

การเกิด systemic vasodilatation ทำให้ systemic vascular resistance ลดลงและนำไปสู่การกระตุ้น endogenous vasoconstrictors ตามมา

2. Activation of endogenous vasoconstrictors

ผลจากการที่มี systemic vasodilatation ทำให้มีแรงดันที่ carotid และ renal baroreceptors ลดลง จึงเกิดการกระตุ้นระบบกลไกต่างๆ ของร่างกายใน



การรักษา serum sodium ໒໕ ได้แก่ ระบบ renin-angiotensin ระบบประสาทซิมพาเทติก และฮอร์โมน antidiuretic ซึ่งจะทำให้เกิดการดูดกลับของน้ำและเกลือ ในระยะนี้จะเริ่มเกิดน้ำในช่องท้องขึ้นและมีการลดลงของ systemic vascular resistance

3. Water retention

การเกิด water retention เป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของ vasopressin เพื่อตอบสนองต่อภาวะที่มี effective arterial volume ลดลง โดย vasopressin มีฤทธิ์เป็น antidiuretic hormone (ADH) ทำให้ไม่สามารถขับ solute free water ໒໕ ซึ่งทำให้เกิดภาวะ hyponatremia ในที่สุด¹⁶

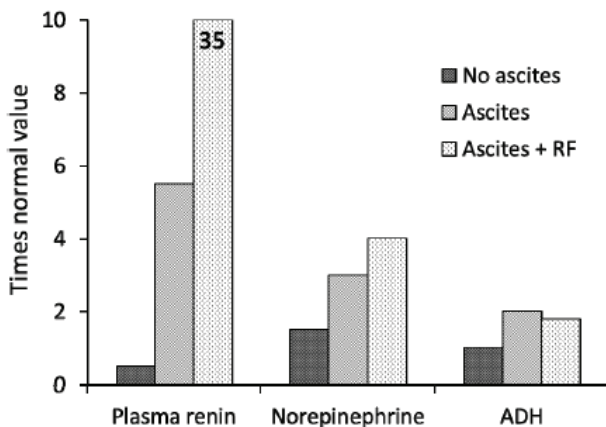
เมื่อพิจารณาจากพยาธิกำเนิดข้างต้น จะพบว่าภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งมีความเกี่ยวข้องกับฮอร์โมนที่สำคัญหลายชนิด และมีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ฮอร์โมนที่มีการเพิ่มขึ้นเมื่อร่างกายเกิดสภาวะ hypovolemia ได้แก่ plasma renin, norepinephrine และ ADH ซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงกับ renal impairment และ ความรุนแรงของภาวะตับแข็ง (ภาพที่ 2)

ความสำคัญทางคลินิก

การศึกษากลุ่มโดยตรงจากภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งนั้นกระทำได้ยาก เนื่องจากภาวะ hyponatremia มักเกิดในผู้ป่วยตับแข็งที่เป็นระยะหลังๆ (advanced cirrhosis) ซึ่งผู้ป่วยในระยะนี้มักมีอาการต่างๆ มากมายอยู่แล้ว ทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลกระทบทางคลินิกจากภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งมีค่อนข้างจำกัด

ผลของ hyponatremia ต่อการทำงานของระบบประสาท

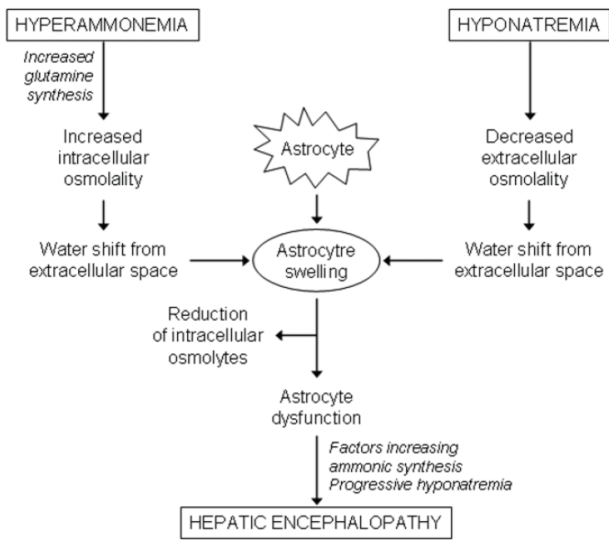
ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับ ภาวะ hyponatremia จะทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทซึ่งเป็นผลมาจากการที่มีสมองบวม (brain edema) เช่น ปวดหัว สับสน ชัก และอาจตรวจพบความผิดปกติที่เป็น focal neurodeficit ในกรณีที่เป็นรุนแรงผู้



ภาพที่ 2 Cirrhosis of increasing severity – no ascites, ascites, and ascites plus renal failure (RF) due to hepatorenal syndrome – is associated with a progressive increase in plasma renin activity (ng/mL per hour) and in the plasma levels of norepinephrine (pg/mL), and antidiuretic hormone (pg/mL). This progressive rise in the secretion of hypovolemic hormones is associated with a vasodilatation-induced fall in mean arterial pressure (from 89 to 75 mmHg) and a reduction in the plasma sodium concentration (from 138 to 128 mEq/L).⁵³

ป่วยอาจเสียชีวิตได้จากการเกิด cerebral herniation¹⁷ โดยอาการจะสัมพันธ์กับระดับของ sodium และอัตราการลดลงของ sodium

ยังไม่มีการศึกษาประเมินอาการทางระบบประสาทในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะ hyponatremia แต่จากประสบการณ์ทางคลินิก พบว่าอาการต่างๆ ของภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งพบได้น้อยมาก¹¹ ซึ่งน่าจะเป็นเพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิด hyponatremia อย่างช้าๆ (chronic hyponatremia) ทำให้สมองสามารถปรับตัวเข้ากับภาวะที่มี osmolality ต่ำได้ อย่างไรก็ตาม พบว่าภาวะ hyponatremia ทำให้เกิด low grade cerebral edema¹⁸⁻²⁰ โดยเป็น second osmotic hit ต่อ astrocytes (first hit คือ ammonia และสาร neurotoxin อื่นๆ) ทำให้เกิดภาวะ encephalopathy (**ภาพที่ 3**) ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ hyponatremia กับภาวะ hepatic encephalopathy ซึ่งมีหลักฐานสนับสนุนได้แก่



ภาพที่ 3 Proposed interaction between hyperammonia and hyponatremia on brain astrocytes and possible pathogenic relationship with hepatic encephalopathy

1. ระดับ serum sodium และ serum ammonia เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดความผิดปกติของ electroencephalography ในผู้ป่วยตับแข็ง²¹
2. ภาวะ hyponatremia เป็นปัจจัยเสี่ยงหลักของการเกิด hepatic encephalopathy ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย transjugular intrahepatic portosystemic shunts²²
3. ภาวะ hyponatremia เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด hepatic encephalopathy ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ¹¹
4. Serum sodium เป็น independent predictive factor ของ hepatic encephalopathy²³

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ hyponatremia กับภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็ง

นอกจาก hepatic encephalopathy แล้ว ยังพบว่าภาวะ hyponatremia มีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ของโรคตับแข็งด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง



หากระดับ serum sodium ต่ำกว่า 130 mEq/L ภาวะ hyponatremia เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด massive ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic hydrothorax และ hepatorenal syndrome^{24,25} นอกจากนี้ผู้ป่วยต้องถูกจำกัดน้ำและมักจะทนไม่ได้ มีการศึกษายืนยันว่าภาวะ hyponatremia เป็น independent predictive factor ของคุณภาพชีวิตที่ต่ำลง²⁶

ความสัมพันธ์ระหว่าง hyponatremia กับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ

พบว่าภาวะ hyponatremia สามารถทำให้เกิด central pontine myelinolysis (CPM) และ extrapontine myelinolysis (EPM) หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ โดยมีอุบัติการณ์ของ CPM และ EPM อยู่ระหว่าง 0.94-1.2%²⁹⁻³¹ จากรายงานในช่วงปี ค.ศ. 1987-1989 ซึ่งเป็น retrospective review ของผลการตรวจหลังการเสียชีวิต (postmortem examination) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ 14 ราย พบ CPM 4 ราย และ EPM 3 ราย โดยใน 4 รายที่เกิด CPM พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ serum sodium อย่างรวดเร็ว (21-32 mEq/L)^{27,28}

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด CPM ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ได้แก่ ระดับ MELD-Na score สูง มีภาวะ hyponatremia และ hypocholesterolemia ก่อนผ่าตัด มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ sodium ในระหว่างผ่าตัด และยังขึ้นกับปริมาณการให้ blood components และการให้สารน้ำจำพวก crystalloid ทดแทน³²

นอกจาก CPM และ EPM แล้ว การเกิดภาวะ hyponatremia ยังทำให้ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายตับ ต้องอยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น เกิดภาวะ delirium ภาวะ acute kidney injury ภาวะ acute cellular rejection และการติดเชื้อเพิ่มขึ้น³³ ส่วนอัตราการรอดชีวิตหลังปลูกถ่ายตับนั้น จากข้อมูลในหลายรายงานยังได้ผลไม่เป็นไปในทางเดียวกัน จึงยังสรุปไม่ได้ว่าภาวะ hyponatremia นี้ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตหลังปลูกถ่ายตับหรือไม่^{8,9,33,34}

การรักษาภาวะ hyponatremia

สิ่งที่ควรคำนึงถึงเป็นอันดับแรก คือ การแยกภาวะ hypovolemic hy-



ponatremia ออกจาก hypervolemic hyponatremia (dilutional hyponatremia) เนื่องจากมีการรักษาแตกต่างกัน ใน hypovolemic hyponatremia จะรักษาด้วยการให้ normal saline เพื่อเพิ่ม plasma volume ร่วมกับการตรวจหาและแก้ไขสาเหตุ เช่น การให้ยาขับปัสสาวะที่มากเกินไป

ในที่นี้จะกล่าวถึงการรักษา hypervolemic hyponatremia เป็นหลัก ซึ่งเป้าหมายของการรักษาอยู่ที่การเพิ่มการขับ solute-free water

โดยทั่วไปให้เริ่มการรักษาเมื่อระดับของ sodium <130 mEq/L³⁵ อย่างไรก็ตามยังไม่มียกข้อยกเว้นเพียงพอที่จะแนะนำว่าควรเริ่มการรักษาที่ระดับ sodium เท่าไร สำหรับการรักษาคงจะขอกล่าวเป็นหัวข้อหลายๆ 4 หัวข้อ ดังนี้

1. Fluid restriction

การจำกัดน้ำ 1-1.5 ลิตรต่อวัน ถือเป็น standard of care^{11,35} แต่พบว่าประสิทธิผลการรักษาไม่ค่อยดีนัก ส่วนใหญ่ได้ผลในการป้องกันไม่ให้ระดับ sodium ต่ำลงไปกว่าเดิม แต่ไม่ช่วยเพิ่มระดับ sodium ซึ่งอาจเป็นเพราะในทางปฏิบัติ เราไม่สามารถที่จะให้ผู้ป่วยจำกัดน้ำเหลือน้อยกว่าวันละ 1 ลิตร

จากการศึกษาแบบ prospective randomized ในการเปรียบเทียบยากลุ่ม vaptans ร่วมกับการจำกัดน้ำ เทียบกับกลุ่มควบคุมที่เป็นการจำกัดน้ำเพียงอย่างเดียว พบว่าการจำกัดน้ำเพียงอย่างเดียวสามารถทำให้ระดับ sodium เพิ่มขึ้นมากกว่า 5 mEq/L เพียง 0-26% เท่านั้น³⁶⁻³⁸

2. Hypertonic sodium chloride

การให้ hypertonic sodium chloride แม้จะทำให้ระดับ sodium เพิ่มขึ้นได้ แต่มักได้ผลไม่นาน และทำให้มี ascites และ edema มากขึ้น จึงไม่แนะนำ³⁵

3. Albumin

สำหรับการให้ albumin infusion พบว่าสามารถเพิ่มระดับ serum sodium ได้ แต่มีข้อมูลยืนยันจากงานวิจัยเพียง 2 ชิ้น งานวิจัยแรกเป็น case report ในผู้



ป่วย 4 ราย พบว่าใน 3 รายที่เป็น cirrhosis ได้ผลทั้งหมด แต่ไม่ได้ผลในผู้ป่วย 1 รายที่เป็น acute liver failure³⁹ ส่วนงานวิจัยที่สองเป็น RCT ทำในผู้ป่วย refractory ascites ที่ได้รับการจำกัดน้ำ 3 วันแล้วยังไม่ดีขึ้น จำนวน 24 ราย แบ่งเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกเป็นกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการจำกัดน้ำ 1.5 ลิตรต่อวัน ร่วมกับจำกัดเกลือ sodium 80 mmol ต่อวัน เทียบกับกลุ่มที่สองซึ่งได้รับการรักษาเช่นเดียวกับกลุ่มแรกแต่ได้รับ albumin 40 g ต่อวันร่วมด้วย ติดตามเป็นเวลา 7 วัน พบว่า ผู้ป่วยสามารถทนต่อการให้ albumin infusion ได้ดี และการให้ albumin infusion ยังสามารถเพิ่มระดับ sodium จาก 124 mEq/L เป็น 133 mEq/L ร่วมกับมี free water clearance เพิ่มขึ้น และระดับ vasopressin ลดต่ำลง นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับ albumin เกิด renal failure, severe hepatic encephalopathy และอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และมีแนวโน้มเกิดการติดเชื้อน้อยกว่าด้วย⁴⁰ อย่างไรก็ตาม การให้ albumin ยังไม่เป็น standard treatment เนื่องจากยังมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้น้อยอยู่ ทั้งจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยน้อยประกอบกับระยะเวลาที่ใช้ในการติดตามผลการรักษาล้น

4. Vaptans (Vasopressin receptor antagonists)

จากกลไกการเกิดภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งที่กล่าวข้างต้น จะพบว่าฮอร์โมนที่มีส่วนสำคัญในการเกิดภาวะนี้คือ vasopressin ซึ่งหลังจาก hypothalamus ในภาวะที่มี effective arterial blood volume ลดลง โดยเมื่อหลั่งออกมาแล้วจะจับกับ receptors ของ vasopressin ซึ่งมีทั้งหมด 3 ชนิด ได้แก่ V1a, V1b, และ V2 receptors โดย V2 receptors เมื่อถูกกระตุ้นจะมีหน้าที่เป็น antidiuretic response ส่วน V1a, V1b receptors ทำให้เกิด vasoconstriction และกระตุ้นการหลั่ง adrenocorticotropin⁴¹ (ตารางที่ 2)

Vaptans ออกฤทธิ์เป็น V2 receptor antagonist ซึ่งยับยั้ง V2 receptor ของ AVP ที่ principle cells ของ collecting ducts จึงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับ serum sodium ในภาวะที่มีระดับ vasopressin สูง เช่น syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), heart

ตารางที่ 2 Pharmacology of arginine vasopressin⁴²

Receptor Type	Location	Pharmacology	Physiologic Effect
V1a	Vascular smooth muscle, platelets, liver	Increase intracellular Ca ²⁺	Vasoconstriction, aggregation, gluconeogenesis
V1b	Anterior pituitary	Increases intracellular Ca ²⁺	Stimulation of ACTH release
V2	Principle cells of the renal collecting duct	Triggers an increased rate of insertion of aquaporin channels in the apical membrane of the renal collection duct	Increased reabsorption of free water, decreased plasma osmolality

ACTH = adrenocorticotrophic hormone

failure และ cirrhosis

โดยยาในกลุ่มนี้มีเพียง conivaptan เท่านั้นที่มีฤทธิ์ยับยั้ง V1a receptor ซึ่งทำให้เกิด systemic vasodilatation และอาจทำให้ภาวะ variceal bleeding รวมถึง renal function แย่ลงด้วย ดังนั้น ถ้าจำเป็นต้องใช้ conivaptan ในผู้ป่วยตับแข็ง ควรใช้ด้วยความระมัดระวังและชั่งน้ำหนักระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยงอย่างรอบคอบ สำหรับยาตัวอื่นนั้นเป็น selective V2 receptor antagonist ทั้งหมด (ตารางที่ 3)

ประสิทธิภาพของการรักษาด้วย vaptans ในผู้ป่วยตับแข็งที่มี hyponatremia

ยากลุ่ม selective V2 receptor blocker ปัจจุบันมี tolvaptan เพียงตัวเดียวที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาในการรักษาภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็ง⁴³ เนื่องมาจากการศึกษาวิจัยแบบ randomized controlled trial (Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia - SALT trial)⁴⁴ ที่เปรียบเทียบ tolvaptan กับยาหลอกในผู้ป่วยที่มี hyponatremia ซึ่งในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับ tolvaptan ทั้งหมด 225 คน ส่วนใหญ่เป็น congestive heart failure และ SIADH มีผู้ป่วย 63 คนที่เป็นตับแข็ง (แยกผู้ป่วยที่มี Child-Pugh



ตารางที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับยากลุ่ม vaptans

Name	Compound	Receptor	Route of administration	Specific studies in patients with cirrhosis	Current status of clinical development
Conivaptan	YM-087	V1a/V2	Intravenous	No	Approved in the United States for the management of hyponatremia in hospitalized patients
Lixivaptan	VPA-985	V2	Oral	Yes ^{36,46,47}	Phase 2
Satavaptan	SR-121463	V2	Oral	Yes ^{37,38,48,49}	Phase 3
Tolvaptan	OPC-41061	V2	Oral	Yes ⁴⁴	Approved in the United states for the management of hyponatremia in patients with cirrhosis
Mozavaptan	OPC-31260	V2	Oral	Yes ⁵⁰	Approved in Japan for the treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
M-0002	RWJ-351647	V2	Oral	Yes ⁵¹	Phase 2

score >10 หรือ serum sodium <120 mEq/L ออกจากการวิจัย) ผู้ป่วยได้รับยาเป็นเวลา 30 วัน โดยใน 4 วันแรกจะปรับขนาดยาตามการตอบสนองต่อการรักษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ tolvaptan มี serum sodium เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว และมากกว่า 135 mEq/L ที่ 20 วัน แต่เมื่อหยุดยาแล้วระดับ sodium ก็กลับมาต่ำอีก

มีการวิจัยที่ทำต่อจาก SALT trial (SALTWATER)⁴⁵ เป็น open-labeled extension ผู้ป่วย 111 คนได้รับการรักษาด้วย tolvaptan เป็นเวลาเฉลี่ยประมาณ 2 ปี สามารถรักษาระดับ sodium ที่มากกว่า 135 mEq/L ได้เมื่อเทียบกับระดับ sodium ก่อนการรักษาที่ 131 mEq/L แต่กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งตอบสนองต่อการรักษาน้อยกว่ากลุ่ม heart failure หรือ SIADH พบภาวะแทรกซ้อนได้แก่ อาการ



กระหายน้ำ ปากแห้ง ปัสสาวะบ่อย อ่อนเพลีย และมีผู้ป่วย 6 คนที่ต้องหยุดยา เพราะมีระดับ sodium เพิ่มขึ้นเกินที่กำหนด (ผู้ป่วย 5 คนต้องหยุดยาตั้งแต่เริ่มต้น เนื่องจากระดับ sodium เพิ่มขึ้นเร็วกว่า 1 mEq/L ต่อชม. อีก 1 คนต้องหยุดยาเนื่องจากมี serum sodium >145 mEq/L)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นๆ ที่แสดงถึงประสิทธิผลของ Vaptans ในผู้ป่วยตับแข็ง ซึ่งอาจจะแบ่งเป็นผลของการรักษาในระยะสั้นและระยะยาว ดังนี้

- ผลการรักษาระยะสั้น

การศึกษาวิจัยแรกของยากลุ่ม vaptans ในผู้ป่วยตับแข็ง ทำในผู้ป่วยที่มี ascites แต่ไม่มี hyponatremia⁴⁶⁻⁵⁰ พบว่าการให้ vaptans ทำให้ปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น มี urine osmolality ลดลง และเพิ่มการขับ solute-free water ซึ่งทำให้มี negative fluid balance แต่การขับ urine sodium ไม่เปลี่ยนแปลง เริ่มเห็นผลการรักษาตั้งแต่ 1-2 ชม. หลังจากให้ยาและยาออกฤทธิ์คงอยู่นาน 4-12 ชม. ขึ้นกับขนาดยาที่ให้ แต่จากการศึกษาทั้งหมดพบว่ามีผลแตกต่างระหว่างบุคคลมาก ตั้งแต่มิมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะจนถึงมีปริมาณปัสสาวะได้ 4-5 ลิตร

ดังนั้นจึงมีการวิจัยต่อๆ มาเพื่อศึกษาผลของยาต่อระดับ sodium ในผู้ป่วยที่เป็น hyponatremia^{36,37,44,47,51} พบว่าเมื่อให้ยากลุ่ม vaptans เป็นเวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum sodium ซึ่งจะเพิ่มขึ้นตั้งแต่ 1-2 วันแรกของการให้ยา ระดับ sodium ที่เพิ่มขึ้น เฉลี่ยประมาณ 2-7 mEq/L และสามารถทำให้ค่า serum sodium ปกติได้ประมาณ 27-54% โดยไม่พบผลกระทบต่อ renal function, circulatory function และ renin-angiotensin aldosterone system แต่มีผลทำให้ plasma AVP เพิ่มขึ้น

- ผลการรักษาระยะยาว

ปัจจุบันมีงานวิจัยเพียง 2 ชิ้นที่รายงานถึงผลระยะยาวของ vaptans ต่อ serum sodium งานวิจัยแรกคือ SALTWATER trial⁴⁵ ซึ่งได้กล่าวแล้วข้างต้น งานวิจัยอีกชิ้นหนึ่งทำในผู้ป่วยตับแข็งที่มี hyponatremia โดยให้ผู้ป่วยรับยา satavaptan (ปรับขนาดยาตามระดับ serum sodium) ร่วมกับยาขับปัสสาวะ สามารถรักษาระดับ serum sodium ไว้ได้ในระยะเวลา 1 ปี



ผลข้างเคียงของ vaptans

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด คือ อาการกระหายน้ำ ซึ่งพบได้ถึง 29%^{36,37,47} นอกจากนี้ ในการให้ vaptans ยังควรระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่

1) hypernatremia เนื่องจากภาวะ negative fluid balance จากการศึกษาวิจัยระยะสั้นพบว่าภาวะ hypernatremia พบได้ไม่บ่อย ประมาณ 2-4%³⁷ โดยผู้ป่วยที่มีระดับความรู้สึกตัวผิดปกติมีความเสี่ยงที่จะเกิด hypernatremia ได้บ่อยกว่า เนื่องจากไม่สามารถที่จะดื่มน้ำได้อย่างเพียงพอเพื่อชดเชยการสูญเสีย free water ที่มากเกินไปทางปัสสาวะ ดังนั้นในผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัว การให้ vaptans ควรให้ด้วยความระมัดระวัง หรือในกรณีที่ไม่ได้ควรรอจนกระทั่งผู้ป่วยรู้สึกตัวดีขึ้นก่อน

2) การเพิ่มขึ้นของระดับ serum sodium ที่เร็วเกินไป (>8 mEq/L ใน วันแรก) พบได้ไม่บ่อยประมาณ 4-14%^{36,37,47} จากงานวิจัยทั้งหลายยังไม่พบว่าเกิดภาวะ central pontine myelinolysis จากการให้ยา อย่างไรก็ตาม ในการวิจัยเหล่านี้ผู้ป่วยได้รับยาระหว่างอยู่ในโรงพยาบาลร่วมกับมีการรักษาตาม protocol ซึ่งต้องตรวจระดับ sodium ทุกวันและต้องหยุดยาถ้าระดับ sodium เพิ่มขึ้นมากกว่า 8 mEq/L ต่อวัน

3) renal failure เนื่องจากมีการลดลงของ intravascular volume แต่จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมายังไม่พบว่ายา มีผลกระทบต่อการทำงานของไตรวมถึง effective arterial blood volume ด้วย (โดยประเมินจาก activity ของ renin-angiotensin system)³⁷ อย่างไรก็ตามการวิจัยดังกล่าวยังเป็นเพียงการศึกษาในระยะสั้นๆ เท่านั้น

ยา vaptans ถูกกำจัดผ่านเอนไซม์ CYP3A จึงต้องระวังหากให้คู่กับยาที่มีผลต่อ CYP3A ทั้งยาที่เป็น enzyme inducer (เช่น carbamazepine) หรือ enzyme inhibitor (เช่น calcium channel blockers, clarithromycin, itraconazole) รวมถึง grapefruit juice ด้วย ซึ่งจะทำให้ระดับยาเปลี่ยนแปลงไปได้

ผลดีของการรักษาภาวะ hyponatremia ด้วย vaptans ในผู้ป่วยตับแข็ง

1. ผู้ป่วยสามารถดื่มน้ำได้ตามปกติ ไม่ต้องถูกจำกัดน้ำ
2. อาจป้องกันการลดลงของ serum sodium ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้

รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ ทำให้แพทย์ผู้รักษาสามารถที่จะปรับยาขับปัสสาวะ ได้ดีขึ้นในกรณีการรักษาผู้ป่วยที่เป็น difficult to treat ascites

3. เนื่องจากภาวะ hyponatremia เป็นความเสี่ยงต่อ hepatic encephalopathy (HE) การรักษาด้วย vaptans อาจช่วยลดความเสี่ยงต่อ HE ได้

4. การรักษาระดับ serum sodium ให้ปกติตามทฤษฎีแล้วอาจช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตได้

5. ในผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายตับ ระดับ serum sodium ที่ปกติก่อนการปลูกถ่ายตับอาจช่วยลดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทหลังการผ่าตัดได้

อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีการศึกษาวิจัยแบบ prospective ต่อไปก่อนที่จะสรุปเกี่ยวกับข้อดีต่างๆ ของการรักษาดังกล่าว นอกจากนี้ การให้ vaptans ในผู้ป่วยตับแข็งอาจมีประโยชน์ต่อการรักษา ascites ด้วย⁵² เนื่องจากในการศึกษาวิจัยที่ให้ satavaptan พบว่าสามารถลดการเกิด ascites ได้^{37,48} การให้ satavaptan ร่วมกับยาขับปัสสาวะสามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ ascites ในผู้ป่วยตับแข็งหลังทำ large volume paracentesis และลดโอกาสที่ต้องได้รับการทำ abdominal paracentesis ดังนั้น ascites จึงอาจเป็นอีกข้อบ่งชี้ของการใช้ยากลุ่มนี้


ปัจจุบันการใช้ยากลุ่ม vaptans ยังไม่ได้มีคำแนะนำให้ใช้อย่างแพร่หลาย เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับผลในระยะยาวและความคุ้มค่าของการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. Gines P, Cardenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier RW, ed. Diseases of the Kidney & Urinary Tract. Vol 3. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:2179-205.
2. Eisenmenger WJ, Blondheim SH, Bongiovanni AM, Kunkel HG. Electrolyte studies on patients with cirrhosis of the liver. J Clin Invest 1950;29:1491.
3. Arroyo V, Rodes J, Gutierrez-Lizarraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. Am J Dig Dis 1976;21:249-56.



4. Llach J, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Tito L, Badalamenti S, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-7.
5. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802-10.
6. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005;11:336-43.
7. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, Quinto 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. Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:1135-43.
9. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, Gimson AE. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl* 2007;13:1115-24.
10. Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006;26:234-43.
11. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in Cirrhosis: Pathogenesis, Clinical Significance, and Management. *Hepatology* 2008;48:1002-10.
12. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-42.
13. Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I, Genesca J. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J Hepatol* 2010;2:208-220.
14. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide?. *Lancet* 1991;337:776-8.

- 
15. Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139-43.
 16. Arroyo V, Claria J, Salo J, Jimenez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 1994;14:44-58.
 17. Adrogué HJ, Madia NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
 18. Restuccia T, Gomez-Anson B, Guevara M, Alessandria C, Torre A, Alayrach ME, et al. Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1613-22.
 19. Cordoba J, Alonso J, Rovira A, Jacas C, Sanpedro F, Castells L, et al. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1)H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:598-604.
 20. Kale RA, Gupta RK, Saraswat VA, Hasan KM, Trivedi R, Mishra AM, et al. Demonstration of interstitial cerebral edema with diffusion tensor MR imaging in type C hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2006;43:698-706.
 21. Amodio P, Del Piccolo F, Pettenu E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37-45.
 22. Jalan R, Elton RA, Redhead DN, Simpson KJ, Finlayson NDC, Hayes PC, et al. Analysis of prognostic variables in the prediction of shunt failure, variceal rebleeding, early mortality and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS). *J Hepatol* 1995;23:123-8.
 23. Baccaro ME, Guevara M, Torre A, Arcos E, Martin-Llahi M, Terra C, et al. Hyponatremia predisposes to hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Results of a prospective study with time-dependent analysis [Abstract]. *Hepatology* 2006;44:233A.
 24. Kim JH, Lee JS, Lee SH, Bae WK, Kim NH, Kim KA, et al. The association between the serum sodium level and the severity of complications in liver cirrhosis. *Korean J Intern Med.* 2009;24:106-12. Epub 2009 Jun 8.



25. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:229-36.
26. Gines P, Wong F, Smajda Lew E, Diamand F. Hyponatremia is a major determinant of impaired health-related quality of life in cirrhosis with ascites [Abstract]. *Hepatology* 2007;46:567A.
27. Wszolek ZK, McComb RD, Pfeiffer RF, Steg RE, Word RP, Shaw BW Jr, et al. Pontine and extrapontine myelinolysis following liver transplantation. Relationship to serum sodium. *Transplantation* 1989;48:1006-12.
28. Adams DH, Ponsford S, Gunson B, Boon A, Honigsberger L, Williams A, et al. Neurological complications following liver transplantation. *Lancet* 1987;1:949-51.
29. Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner PA, Schwartz ME, Miller CM. Central nervous system complications in liver transplant recipients - incidence, timing, and long-term follow-up. *Clin Transplant* 2000;14:1-7.
30. Yu J, Zheng SS, Liang TB, Shen Y, Wang WL, Ke QH. Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2004;10:2540-3.
31. Kim BS, Lee SG, Hwang S, Park KM, Kim KH, Ahn CS, et al. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2007;21:544-7.
32. Lee EM, Kang JK, Yun SC, Kim KH, Kim SJ, Hwang KS, et al. Risk Factors for Central Pontine and Extrapontine Myelinolysis following Orthotopic Liver Transplantation. *Eur Neurol* 2009;62:362-8.
33. Hackworth WA, Heuman DM, Sanyal AJ, Fisher RA, Sterling RK, Luketic VA, et al. Effect of hyponatraemia on outcomes following orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2009;29:1071-7. Epub 2009 Mar 3.
34. Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, et al. Impact of Pretransplant Hyponatremia on Outcome Following Liver Transplantation. *Hepatology* 2009;9:1610-5.
35. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guide-



- lines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
36. Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, et al, for the VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-9.
 37. Gines P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, Ruiz del Arbol L, Olteanu D, for the HypoCAT Study Investigators. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008;48. doi:// Available <http://www3.interscience.wiley.com>.
 38. Gines P, Wong F, Watson H. Long-term improvement of serum sodium by the V2-receptor antagonist satavaptan in patients with cirrhosis and hyponatremia [Abstract]. *J Hepatol* 2007;46:90A.
 39. McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990;31:204-7.
 40. Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, Davies N. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial [Abstract]. *J Hepatol* 2007;46:232A.
 41. Greenberg, A, Verbalis, JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006;69:2124.
 42. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23rd ed. Boston, Mass: McGraw-Hill;2009.
 43. Boyer DT. Tolvaptan and hyponatremia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:699-702.
 44. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-112.
 45. 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.
46. Guyader D, Patat A, Ellis-Grosse EJ, Orczyk GP. Pharmacodynamic effects of a nonpeptide antidiuretic hormone V2 antagonist in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2002;36:1197-205.
 47. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182-91.
 48. Ginès P, Wong F, Watson HR, Ruiz del Arbol L, Bilic A, Dobry D. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan (SR121463B), in patients with cirrhosis and ascites without hyponatremia [Abstract]. *Hepatology* 2006;44(Suppl):691A.
 49. Wong F, Ginès P, Watson HR, Kujundzic M, Angeli P, Horsmans Y. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan (SR121463B), on recurrence of ascites after large volume paracentesis [Abstract]. *Hepatology* 2006;44(Suppl):180A.
 50. Inoue T, Ohnishi A, Matsuo A, Kawai B, Kunihiro N, Tada Y, et al. Therapeutic and diagnostic potential of a vasopressin-2 antagonist for impaired water handling in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:561-70.
 51. Afdhal N, Cardenas A, Ginès P, Guevara M, Gross P, Verbalis J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tolvaptan, a novel V2-receptor antagonist, in hyponatremia: results of the SALT 2 trial with emphasis on efficacy and safety in cirrhosis [Abstract]. *Hepatology* 2005;42(Suppl):LB19A.
 52. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Wong F, Yoo HW, Schrier RW, Parikh C, et al. Oral V2 receptor antagonist (RWJ-351647) in patients with cirrhosis and ascites: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:973-82.