

Malnutrition in Cirrhotic Patients

นริศ ลักษณ์นุรักษ์
สมบัติ ตรีประเสริฐสุข

หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

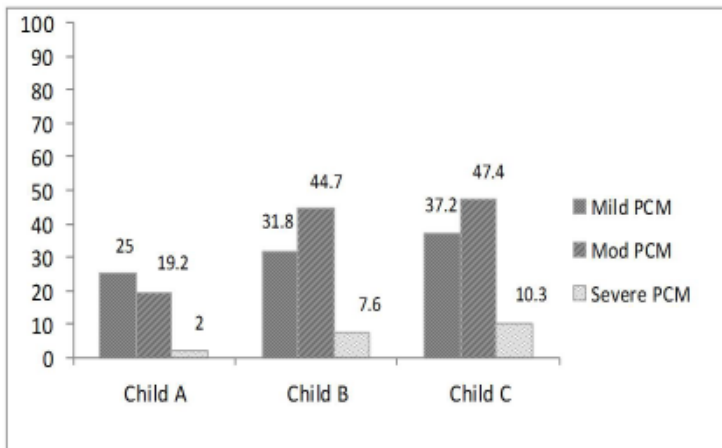
บทนำ

ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) นับเป็นภาวะที่มีความสำคัญและพบบ่อยในผู้ป่วยตับแข็ง (cirrhosis) โดยจากการศึกษาต่างๆ พบว่าความชุกของภาวะ protein-calorie malnutrition (PCM) ในผู้ป่วยตับแข็งอยู่ระหว่างร้อยละ 65-90¹ โดยขึ้นกับวิธีประเมินภาวะนี้ ซึ่งจะกล่าวต่อไปในหัวข้อการประเมินภาวะขาดสารอาหาร (nutritional assessment) นอกจากนี้เมื่อความรุนแรงของภาวะตับแข็งมีมากขึ้น ความชุกและความรุนแรงของภาวะขาดสารอาหารก็จะเพิ่มขึ้น จากการศึกษาของ Carvalho L และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 ทำการศึกษาในผู้ป่วยตับแข็ง 300 คน ประเมินภาวะ PCM โดยการวัด anthropometric parameter พบว่า ความชุกของ PCM ในภาวะตับแข็ง Child-Pugh score A, B และ C มีค่าเป็นร้อยละ 46.2, 84.1 และ 94.6 ตามลำดับ โดยความรุนแรงของภาวะ PCM ก็จะเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของภาวะตับแข็งที่วัดโดยใช้ Child-Pugh score ด้วย (ภาพที่ 1)²

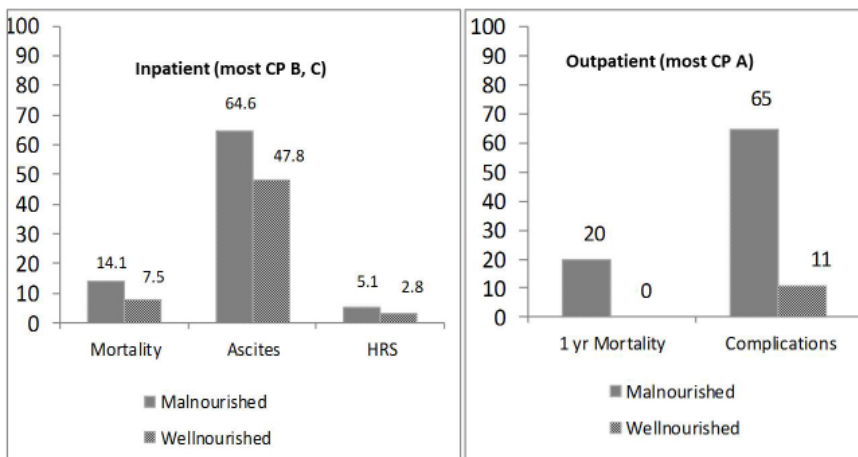
ภาวะทุพโภชนาการยังสัมพันธ์กับอัตราการตายที่เพิ่มขึ้น (mortality rate) และภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวกับโรคตับที่เพิ่มขึ้น (cirrhosis-related complications) อันได้แก่ ภาวะท้องมาน (ascites) กลุ่มอาการโรคไตเนื่องจากโรคตับ (hepatorenal syndrome) และกลุ่มอาการทางสมองที่เกิดจากการเสื่อมสมรรถภาพการทำงานของตับ (hepatic encephalopathy) โดยมีการศึกษาพบว่าอัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนที่เพิ่มขึ้นนั้นนอกจากจะมีผลในผู้ป่วยตับแข็งระยะท้ายๆ (Child-Pugh B และ



C) แล้ว ยังมีผลต่อผู้ป่วยตับแข็งในระยะต้น (Child-Pugh A) ด้วย โดยอัตราการตายที่ 1 ปีเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0 เป็นถึงร้อยละ 20 ในผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ (ภาพที่ 2)^{3,4}



ภาพที่ 1 ความชุกของภาวะ PCM ในโรคตับแข็ง



ภาพที่ 2 อัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็งในผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ

กลไกการเกิดโรค (pathogenesis) ของภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยตับแข็ง

ปัจจุบันพบว่ากลไกการเกิดภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยตับแข็งมีหลายประการ โดยผ่านกลไกหลัก 4 อย่าง กล่าวคือ⁵

1. การที่ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้ลดลง (poor food intake)

พบว่าผู้ป่วยตับแข็งมีการรับประทานที่ผิดปกติถึง ร้อยละ 40⁵ การรับประทานอาหารได้ลดลงในผู้ป่วยตับแข็งเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่

- ความอยากอาหารลดลง (loss of appetite) เชื่อว่าเกิดจากการรับรสที่ผิดปกติ (dysgeusia) จากภาวะขาดธาตุสังกะสีและแมงกานีส หรือเกิดจากฮอร์โมน leptin ที่เพิ่มขึ้นส่งผลกระตุ้นศูนย์ความอิ่ม

- ภาวะท้องมาน (ascites) ทำให้รับประทานอาหารแล้วแน่น จึงรับประทานได้น้อยลง

- การที่รสชาติอาหารแย่ง เนื่องจากการจำกัดเกลือในอาหารมากเกินไป โดยเฉพาะในผู้ป่วยตับแข็งที่มีท้องมานร่วมด้วย

- การเกิดภาวะ hepatic encephalopathy ทำให้ไม่สามารถรับประทานอาหารเองได้เพียงพอ

2. การงดอาหารโดยแพทย์ (iatrogenic food restriction)

มักเกิดขึ้นกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดหรือการทำหัตถการต่างๆ เช่น มีเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือในผู้ป่วยที่มีภาวะ hepatic encephalopathy เป็นต้น ซึ่งเมื่อมีการงดอาหารก็จำเป็นต้องมีการให้สารอาหารในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยจะกล่าวต่อไปในหัวข้อการรักษา

3. ความผิดปกติของการย่อยและการดูดซึมอาหาร (abnormal digestion and absorption)

พบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความผิดปกติของทั้งการย่อยและดูดซึมอาหาร โดย

มีการลดลงของการสร้างน้ำดีจากตับทำให้การย่อยไขมันและการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมัน (วิตามินเอ ดี อี และเค) บกพร่อง การเกิดภาวะเยื่อぶิวล่ำไส้ผิดปกติ ทั้งจากการบวมจากแอลบูมินในเลือดต่ำ และจากภาวะ small bowel bacterial overgrowth นอกจากนี้ยาต่างๆ ที่ใช้ เช่น cholestyramine, lactulose, neomycin ยังมีผลต่อการดูดซึมอาหารอีกด้วย

4. ความผิดปกติของเมแทบอลิซึม (abnormal metabolism)

การสร้างโปรตีนและไกลโคเจนจะลดลงในผู้ป่วยตับแข็งที่ตับทำงานได้ลดลง ทำให้เกิดการย่อยสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อเร็วขึ้นกว่าปกติ (accelerated state of starvation) และเนื่องจากการมีไกลโคเจนสะสมลดลง การสร้างกลูโคส (gluconeogenesis) ทำได้ไม่สมบูรณ์จึงทำให้เกิดการย่อยสลายไขมันโดยกระบวนการ β -oxidation และการย่อยสลายโปรตีน (proteolysis) เร็วขึ้น โดยคนปกติจะพบภาวะ proteolysis ถ้าอดอาหารนานกว่า 72 ชั่วโมงขึ้นไป แต่จะพบภาวะนี้ในผู้ป่วยตับแข็งหลังจากอดอาหารเพียง 3-6 ชั่วโมงเท่านั้น

ในผู้ป่วยตับแข็งยังสามารถพบภาวะเมแทบอลิซึมสูงกว่าคนปกติ (hypermetabolism) ได้ โดยมีความซุ่ร้อยละ 4-34 ซึ่งกลไกการเกิดยังไม่แน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic และการติดเชื้อที่พบมากขึ้นในผู้ป่วยตับแข็ง ส่งผลให้เกิด proteolysis และเกิดภาวะทุพโภชนาการในที่สุด¹

การประเมินภาวะโภชนาการในผู้ป่วยตับแข็ง (nutritional assessment)

การประเมินภาวะโภชนาการมีเป้าหมายเพื่อคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะขาดสารอาหาร (define high risk cases) สามารถตรวจพบผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการตั้งแต่ระยะเริ่มแรก (early diagnosis) เพื่อให้การรักษาทางโภชนาการให้เร็วที่สุด โดยแนะนำให้มีการประเมินภาวะโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายตั้งแต่เริ่มแรก และตรวจติดตามเป็นระยะโดยขึ้นกับความรุนแรงของการขาดสารอาหาร⁶

ปัจจุบันยังไม่มีเครื่องมือมาตรฐานที่ดีที่สุด (gold standard) ในการ

ประเมินภาวะขาดสารอาหารในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และยังมีข้อจำกัดของการประเมิน คือ การที่มีภาวะคั่งของเกลือและสารน้ำ (salt and water retention) และการสร้างโปรตีนต่างๆ ลดลงจากการทำงานของตับที่ลดลง ส่งผลให้ความแม่นยำของการประเมินด้วยเครื่องมือหลายๆ อย่างลดลงอย่างมาก

The European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) ได้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการประเมินภาวะทุพโภชนาการในปี ค.ศ. 2006 โดยให้ใช้วิธี subjective global assessment (SGA) หรือการวัด (anthropometry) ในการประเมินผู้ป่วย (grade of recommendation C) และถ้าต้องการการวัดเชิงปริมาณอาจใช้วิธี bioelectrical impedance (BIA) ได้ (grade of recommendation B)⁷ ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

1. Subjective Global Assessment (SGA)

เป็นการใช้วิธีการซักประวัติและตรวจร่างกายโดยมีคำถามและการตรวจร่างกายเป็นชุดสำเร็จและนำมาคำนวณโดยภาพรวม แบ่งผู้ป่วยเป็นผู้ที่ไม่มีและมีภาวะทุพโภชนาการระดับต้น หรือมีภาวะทุพโภชนาการในระดับปานกลางและมาก ตามลำดับ (ภาพที่ 3) มีการศึกษาในผู้ป่วยตับแข็งจำนวน 50 รายในปี ค.ศ. 2005³ พบว่าการประเมินด้วย SGA สามารถบอกความแตกต่างของอัตราการตายที่ 1 ปี และการที่ผู้ป่วยต้องทำการผ่าตัดเปลี่ยนตับในผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะทุพโภชนาการได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่สามารถแยกความแตกต่างของภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้

ข้อดีของวิธีนี้คือทำได้ง่ายและไม่ต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญในการประเมิน สามารถประเมินซ้ำเพื่อตรวจติดตามได้ และยังมีค่าใช้จ่ายต่ำ แต่ก็มีข้อจำกัดคือ เป็นการประเมินแบบ subjective บั๊จจัยบางอย่าง เช่น น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงอาจถูกรบกวนจากภาวะการคั่งของเกลือและสารน้ำ และยังไม่สามารถประเมินผู้ป่วยที่ขาดสารอาหารในระยะต้นได้ เนื่องจากส่วนใหญ่มักจะพบความผิดปกติจากประวัติและการตรวจร่างกายก็มักจะมีภาวะทุพโภชนาการที่มากแล้ว

2. การประเมินโดยการวัด (anthropometry)

โดยประเมินด้วยการวัดหลายวิธี ได้แก่

SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS

select appropriate category with a checkmark, or enter numerical value

A. HISTORY

1. Weight change: Normal weight = # _____ kg IBW = # _____ kg
Overall change in past 6 months = # _____ kg loss/gain Current weight =
_____ kg
% change in past 6 months = _____ % loss/gain % IBW = _____ %

Change in past 2 weeks: no change \uparrow \downarrow Amt = # _____ kg

2. Dietary intake change (relative to normal)

_____ No change _____ \uparrow 'd intake _____ \downarrow 'd intake

Duration of change = # _____ weeks

If intake \downarrow 'd: Type of change _____ Suboptimal solid diet _____ Full liquid diet

_____ Hypocaloric liquids _____ Starvation

3. Gastrointestinal symptoms persisting for >2 weeks

_____ None _____ Nausea _____ Vomiting _____ Diarrhea _____ Anorexia

4. Functional Capacity

_____ No dysfunction (full capacity) _____ Dysfunction: duration = # _____ weeks

Dysfunction: _____ Working suboptimally _____ Ambulatory _____ Bedridden

Specific handicap(s):

5. Disease and its relation to nutritional requirements

Primary diagnosis:

Metabolic demand (stress) _____ None _____ Low _____ Moderate _____ High

B. PHYSICAL FINDINGS: 0 = normal 1+ = mild 2+ = moderate 3+ = severe

_____ loss of subcutaneous fat (triceps, chest) _____ ankle edema _____ ascites

_____ muscle wasting (quadriceps, deltoids) _____ sacral edema

C. SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT RATING (select one)

A Nourished

B Moderately malnourished

C Severely malnourished

ภาพที่ 3 ตัวอย่างการประเมินโดยการใช้ Subjective Global Assessment

2.1 การประเมินโดยการวัดดัชนีมวลกาย (Body Mass Index: BMI)

เป็นการประเมินที่ง่าย และประหยัด ทำได้โดยไม่ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญ และสามารถทำซ้ำเพื่อติดตามได้ โดยใช้ค่าน้ำหนักเป็นกิโลกรัมหารด้วยส่วนสูงเป็นเมตรยกกำลังสอง หรือ $\text{Body Weight(kg)/[Height(m)]}^2$ แต่เนื่องจากค่าน้ำหนัก

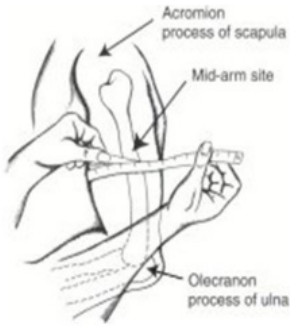
จะมีปัจจัยรบกวนจากการคั่งของเกลือและสารน้ำ ทำให้ค่าที่ได้มีความแม่นยำในการประเมินภาวะทุพโภชนาการลดลง Bernard Campillo และคณะได้เสนอให้มีการเพิ่มค่าตัดของ BMI ตามความรุนแรงของภาวะสารน้ำในช่องท้อง เพื่อแปลผลภาวะทุพโภชนาการโดยแปลผลภาวะทุพโภชนาการกรณีที่ BMI <22 kg/m², <23 kg/m² และ <25 kg/m² ในผู้ป่วยที่ไม่มีสารน้ำในช่องท้อง มีสารน้ำเพียงเล็กน้อย (mild ascites) และมีสารน้ำมาก (tense ascites) ตามลำดับ โดยพบว่ามีความพยากรณ์ผลบวก (positive predictive value: PPV) และค่าพยากรณ์ผลลบ (negative predictive value: NPV) ถึงร้อยละ 92.7 และ 88.7 ตามลำดับ⁸ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาค่าในชาวเอเชียซึ่งมีรูปร่างและ BMI แตกต่างจากชาวคอเคเซียนอย่างชัดเจน

2.2 การประเมินโดยการวัดเส้นรอบวงแขน (mid-arm circumference: MAC) การวัดความหนาของไขมันบริเวณกล้ามเนื้อ triceps (triceps skin-fold thickness: TST) และการคำนวณค่าความหนาของกล้ามเนื้อรอบวงแขน (mid-arm muscle circumference: MAMC) (ภาพที่ 4)

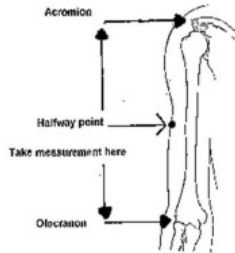
หลักการคือเป็นการวัดส่วนประกอบของร่างกาย (body composition) โดยเฉพาะปริมาณกล้ามเนื้อ ซึ่งจะได้รับผลกระทบจากภาวะคั่งของเกลือและสารน้ำน้อยมาก ทำให้สามารถประเมินภาวะทุพโภชนาการได้อย่างแม่นยำ นอกจากนี้ยังทำได้ง่ายและทำซ้ำได้ การแปลผลทำได้โดยการเทียบกับค่าของคนปกติ โดย MAMC ในผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการจะมีค่าที่ได้น้อยกว่า 10 percentile ของคนปกติ และแปลผลว่ามีภาวะทุพโภชนาการที่รุนแรง (severe malnutrition) เมื่อค่าที่ได้น้อยกว่า 5 percentile ของคนปกติ มีหลายการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับแข็งยืนยันว่าวิธีการวัดค่า MAMC ถือเป็น independent risk factor ในการพยากรณ์อัตราการอยู่รอดได้อย่างชัดเจน^{1,9}

2.3 การประเมินโดยการวัดแรงบีบมือ (hand-grip strength test) (ภาพที่ 5)

การวัดแรงบีบมือถือเป็นการทดสอบการทำงานของกล้ามเนื้อซึ่งจะแปรผันตรงกับโปรตีนทั้งหมดของร่างกาย (body protein store) จึงสามารถนำมาใช้



Mid-arm circumference



Triceps Skin-fold Thickness



$$\text{MAMC} = \text{MAC} - [0.31415927 \times \text{TST}(\text{cm})]$$

ภาพที่ 4 วิธีการวัด MAC, TST และการคำนวณค่า MAMC



Hand-grip Strength Test

ภาพที่ 5 การวัดแรงบีบมือ (hand-grip strength test)

ประเมินภาวะทุพโภชนาการได้ ซึ่งจะแปลผลว่ามีภาวะทุพโภชนาการ เมื่อค่าที่วัดได้ต่ำกว่าค่า mean - 2SD ของประชากรทั่วไป มีการศึกษาในผู้ป่วยตับแข็ง พบว่าค่า hand-grip strength test มีความสัมพันธ์กับอัตราการตาย การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็ง และความจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบกับกรวัด SGA พบว่าสามารถตรวจพบผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะทุพโภชนาการตั้งแต่ระยะแรกๆ ได้อีกด้วย³ การวัดแรงบีบมือมีข้อจำกัดคือไม่สามารถใช้ประเมินภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยตับแข็งที่เป็นเพศหญิงได้อย่างแม่นยำ เนื่องจากเชื่อว่าการสูญเสียกล้ามเนื้อของผู้ป่วยเพศหญิงจะน้อยกว่าเพศชาย

3. การประเมินโดยใช้เครื่องมือ bioelectrical impedance (BIA)

เครื่องมือ BIA ใช้หลักการนำกระแสไฟฟ้าที่แตกต่างกันของส่วนประกอบต่างๆ ของร่างกาย และแปลผลออกมาเป็นอัตราส่วนของส่วนประกอบต่างๆ ได้แก่ ส่วนประกอบที่เป็นไขมันและไม่ใชไขมัน โดยเฉพาะสัดส่วนของกล้ามเนื้อในร่างกาย ซึ่งแปลผลออกมาเป็นตัวเลขค่า phase angle หรือ body cell mass การใช้วิธีนี้มีข้อดีคือเป็นการวัดเชิงปริมาณ มีการศึกษายืนยันว่าการใช้ BIA ประเมินภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยตับแข็งมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญ¹⁰ แต่มีข้อจำกัดคือ ราคาแพงและหาไม่ได้ทั่วไป⁵

สำหรับการประเมินภาวะขาดสารอาหารด้วยวิธีการเจาะเลือดดูค่าโปรตีนต่างๆ เช่น albumin, prealbumin และ transferrin พบว่ายังมีความแม่นยำต่ำ เนื่องจากการสร้างโปรตีนเหล่านี้ลดลงจากภาวะการทำงานของตับแย่ง การใช้ค่า total lymphocyte count และ CD cell count ก็มีข้อจำกัดจากภาวะ hypersplenism ความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน และการติดเชื้อที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยตับแข็ง⁵

ส่วนการประเมินโดยการรวมเอาค่าต่างๆ เข้าด้วยกัน (composite score) เช่น prognostic nutritional index (PNI) พบว่าไม่ได้ช่วยเพิ่มประโยชน์นอกเหนือจากการประเมินด้วย SGA และ anthropometry³ แต่ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับการประเมินด้วย score อื่นๆ เช่น The Royal Free Hospital-Global Assessment (RFH-GA), The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool

(RFH-NP) ซึ่งยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อประเมินประสิทธิภาพของวิธีเหล่านี้¹¹

การรักษาทางโภชนาการในผู้ป่วยตับแข็ง (Nutrition management)

1. วิธีการให้สารอาหาร (Route)

1.1 การให้อาหารทางปาก (oral route)

ถือเป็นวิธีการแรกและวิธีการที่ดีที่สุดนอกจากจะเป็นวิธีที่เป็นกลไกปกติตามธรรมชาติของร่างกายแล้ว (physiologic method) ยังสามารถช่วยให้ลำไส้คงความสามารถในการป้องกันการแพร่กระจายของแบคทีเรียเข้าสู่กระแสเลือดได้ (maintain bowel integrity)

สำหรับมื้ออาหารแนะนำให้รับประทานบ่อยๆ ประมาณ 4-6 มื้อ โดยกระจายในระยะเวลาห่างเท่าๆ กันทั้งวัน เพื่อให้ช่วงเวลาที่อดอาหารสั้นที่สุด ป้องกันภาวะน้ำตาลต่ำ (hypoglycemia) และภาวะ accelerated phase of starvation ดังที่กล่าวมาแล้ว ส่งผลให้การสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อลดลง

นอกจากนี้ยังแนะนำให้รับประทานอาหารช่วงเวลาหลัง 20.00 น. (late evening snack) โดยส่วนใหญ่แนะนำให้รับประทานคาร์โบไฮเดรตโมเลกุลใหญ่จำพวกแป้งอย่างน้อย 50 กรัม เพื่อลดการสลายโปรตีนในระหว่างนอน โดยมีการศึกษาว่าการให้ late evening snack สามารถเพิ่มสัดส่วนกล้ามเนื้อ ทำให้สมดุลไนโตรเจนดีขึ้น (improve nitrogen balance) และทำให้ hepatic encephalopathy ดีขึ้น โดยไม่ลดอัตราการตายและอัตราการนอนโรงพยาบาล^{5,12}

ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานอาหารทางปากได้เพียงพอต่อความต้องการ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการอยู่แล้ว ทางเลือกหนึ่งที่ ESPEN ปี ค.ศ. 2006 แนะนำคืออาหารเพิ่ม oral nutrition supplement โดยอาจเป็นอาหารเสริมทางการแพทย์หรืออื่นๆ และมีการตรวจติดตามประเมินโดยนักโภชนาการอย่างใกล้ชิด⁷

1.2 การให้อาหารทางสายให้อาหาร (tube feeding)

มีข้อบ่งชี้ในคนที่ไม่สามารถให้อาหารทางปากได้เพียงพอ โดย ESPEN ปี ค.ศ.



2006 แนะนำให้อาหารทางกระเพาะอาหารผ่านสายยางทางจมูก (nasogastric tube) ถึงแม้จะมีหลอดเลือดขดในหลอดอาหาร (esophageal varices) ก็ยังสามารถทำได้ อย่างไรก็ตามยังไม่แนะนำให้ทำ percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) เนื่องจากอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากสารน้ำในช่องท้องหรืออาจถูกหลอดเลือดที่ผนังหน้าท้องได้

สูตรอาหารที่ให้แนะนำให้เป็นสูตรทั่วไป โดยอาจผสมให้เข้มข้นขึ้นในผู้ป่วยที่ต้องการจำกัดน้ำ เช่น ในผู้ป่วยที่มีท้องมานร่วมกับเกลือแร่โซเดียมในเลือดต่ำ เป็นต้น มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ tube feeding กับ oral diet ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะทุพโภชนาการและได้รับไว้รักษาในโรงพยาบาล พบว่า การให้ tube feeding สามารถลดอัตราการตายในโรงพยาบาลได้อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 12 เทียบกับร้อยละ 47, $p < 0.05$)¹³

1.3 การให้อาหารทางหลอดเลือด (parenteral route)

มีข้อบ่งชี้ตาม ESPEN ปี ค.ศ. 2009 ดังนี้¹⁴

- ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe malnutrition) ที่ได้รับสารอาหารไม่เพียงพอทั้งทาง oral และ enteral feeding
- ผู้ป่วยที่ต้องงดอาหารนานกว่า 12 ชั่วโมง ควรได้รับสารน้ำที่มีน้ำตาลกลูโคสเป็นส่วนประกอบ (2-3 g/kg/day)
- ผู้ป่วยที่ต้องงดอาหารนานกว่า 72 ชั่วโมง ควรได้รับสารอาหารทางหลอดเลือด
- พิจารณาให้อาหารทางหลอดเลือดในผู้ป่วยหลังผ่าตัด (early postoperative parenteral nutrition) ในกรณีที่ที่ไม่สามารถได้รับสารอาหารเพียงพอทั้งทาง oral และ enteral feeding
- พิจารณาให้อาหารทางหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะ hepatic encephalopathy ที่ไม่ได้รับการป้องกันทางเดินหายใจและมีความเสี่ยงในการล้มลุก

2. พลังงานที่ควรได้รับ (energy intake)

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยตับแข็งโดยทั่วไปต้องการพลังงานมากกว่าคนปกติ

อย่างมีนัยสำคัญ¹⁵ ดังนั้นคำแนะนำโดย ESPEN ปี ค.ศ.2006 กำหนดให้พลังงาน 35-40 kcal/kg/day ส่วน ASPEN ปี ค.ศ.2007 ได้กำหนดให้พลังงานในผู้ป่วยที่ไม่มี hepatic encephalopathy 25-35 kcal/kg/day และผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ 30-40 kcal/kg/day สำหรับน้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณนั้นยังไม่มีข้อกำหนดชัดเจนว่าจะใช้น้ำหนักจริง (actual body weight: ABW) น้ำหนักที่ควรจะเป็น (ideal body weight: IBW) หรือน้ำหนักแห้ง (dry weight) แต่แนะนำให้ใช้ IBW เนื่องจากมีค่าไม่มากหรือน้อยเกินไป และไม่ถูกรบกวนด้วยภาวะการคั่งของเกลือและสารน้ำ⁶

3. สารอาหารหลัก (Macronutrients)

ประกอบไปด้วยโปรตีน คาร์โบไฮเดรตและไขมัน เนื่องจากผู้ป่วยตับแข็งมีแนวโน้มที่จะเกิดการสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อและเกิดภาวะสูญเสียไนโตรเจน (negative nitrogen balance) ได้ง่ายกว่าคนทั่วไป จึงแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับโปรตีนต่อวันสูงกว่าคนปกติ คือ 1.2-1.5 g/kg/day⁷ เพื่อให้ไม่เกิดภาวะสูญเสียไนโตรเจนดังกล่าว ส่วนคาร์โบไฮเดรตและไขมันแนะนำเป็นร้อยละ 45-65 และร้อยละ 25-30 ตามลำดับซึ่งเป็นสัดส่วนใกล้เคียงกับคนปกติ⁵

4. สารอาหารรอง (Micronutrients)

แนะนำให้จำกัดเกลือโซเดียม (Na) น้อยกว่า 2 g/day ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะ ascites แต่ไม่ควรจำกัดมากเกินไปเนื่องจากทำให้เสียรสชาติของอาหารทำให้ผู้ป่วยรับประทานได้น้อยลง เนื่องจากผู้ป่วยตับแข็งมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะขาดธาตุสังกะสี (Zn) ง่ายกว่าคนปกติและพบว่าขาด Zn อาจทำให้เกิดภาวะ hepatic encephalopathy ได้บ่อยขึ้น เนื่องจาก Zn เป็นส่วนประกอบของเอนไซม์ที่ใช้ในการกำจัดแอมโมเนีย อย่างไรก็ตามควรให้ Zn ในกรณีที่ตรวจพบขาดจริงๆ เท่านั้น ไม่แนะนำให้ให้ในผู้ป่วยตับแข็งทุกคน เนื่องจากมีการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยตับแข็ง 90 รายพบว่าทำให้ Zn ในผู้ป่วยทุกรายไม่ได้ช่วยให้การเกิด hepatic encephalopathy ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม¹⁶

สำหรับธาตุแมงกานีส (Mn) ทางทฤษฎีพบว่าอาจเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิด hepatic encephalopathy โดยทำให้เกิดการสร้างกลูตามีน (glutamine) เพิ่มขึ้น ในสมอง ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของ Mn และการเกิด hepatic encephalopathy ที่ชัดเจน แต่โดยทั่วไปแนะนำให้หลีกเลี่ยงอาหารที่มี Mn สูง ได้แก่ ถั่ว หอย งา เมล็ดธัญพืช โกโก้ แนะนำให้ตรวจมวลกระดูก (bone mineral density: BMD) ในผู้ป่วยตับแข็งและให้ธาตุแคลเซียม (Ca) 1,200-1,500 mg/วัน เสริมในกรณีที่มีภาวะกระดูกพรุนร่วมกับการให้วิตามินดี⁵

แนะนำให้วิตามินเสริมตามคำแนะนำของประเทศนั้นๆ (recommended daily allowances: RDI) (ตารางที่ 1) เนื่องจากพบภาวะขาดวิตามินได้บ่อยโดยเฉพาะวิตามินที่ละลายในไขมัน (วิตามินเอ ดี อี และเค) และการตรวจมีขึ้นตอนยุ่งยาก

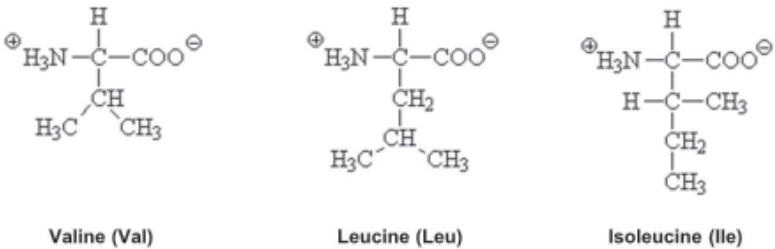
ตารางที่ 1 คำแนะนำในการให้วิตามินของประเทศไทย (Thai RDI)

สารอาหาร	ปริมาณที่แนะนำต่อวัน (Thai RDI)
Fat-soluble vitamins	
Vitamin A	800 mcg retinol equi (2,664 IU)
Vitamin D	5 mcg (200 IU)
Vitamin E	10 mg α - TE (15 IU)
Vitamin K	80 mcg
Water-soluble vitamins	
Vitamin B1 (Thiamin)	1.5 mg
Vitamin B2 (Riboflavin)	1.7 mg
Niacin	20 mg
Vitamin B6	2 mg
Folic acid	200 mcg
Pantothenic acid	6 mg
Biotin	150 mcg
Vitamin B12	2 mcg
Vitamin C	60 mg

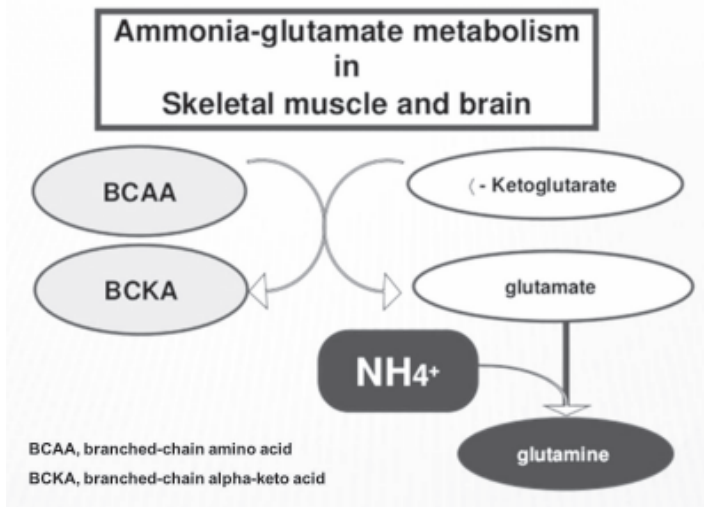
โดยแนะนำให้ตรวจการขาดวิตามินเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการเท่านั้น ยกเว้นวิตามินดี ซึ่งนอกจากเกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างกระดูกแล้ว เชื่อว่ายังเกี่ยวข้องกับการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันอีกด้วย โดยควรตรวจในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะขาดวิตามินหรือกระดูกพรุน ได้แก่ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา มีประวัติกระดูกหัก และอายุมาก วินิจฉัยการขาดวิตามินเมื่อมีค่าในเลือดต่ำกว่า 20 ng/ml เมื่อพบการขาดควรให้วิตามินดี 50,000 IU ต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 12 สัปดาห์ และตรวจระดับในเลือดซ้ำ เมื่อได้ระดับปกติแล้วควรให้เสริม 400-800 IU ต่อวันต่อไป

กรดอะมิโนจำเป็นชนิดโซ่แบบแยกสาขา (Branched-Chain Amino Acids: BCAAs)

BCAAs ประกอบไปด้วยกรดอะมิโนจำเป็นจำนวน 3 ชนิด ได้แก่ valine, leucine และ isoleucine ซึ่งต่างมีลักษณะร่วมกันคือมีกิ่ง (aliphatic side chain) เป็นธาตุ carbon ที่มีพันธะกับธาตุ carbon มากกว่า 2 ตัว (ภาพที่ 6) BCAAs มีลักษณะพิเศษคือเป็นกรดอะมิโนที่มีเมแทบอลิซึมที่กล้ามเนื้อเป็นหลัก ทำให้มีข้อดีคือมีส่วนช่วยในการกำจัดแอมโมเนียผ่านทางกล้ามเนื้อ โดย BCAAs จะเข้าสู่ Tri-carboxylic acid cycle (TCA-cycle) ในรูปของ alpha-ketoglutarate และจะใช้แอมโมเนียในการสร้าง glutamate และ glutamine ตามลำดับ (ภาพที่ 7) ในผู้ป่วยตับแข็งจะมีอัตราส่วนของ BCAA ต่อ AAA ที่ต่ำลง ทั้งนี้เนื่องจากมีภาวะขาด BCAAs จากการเพิ่มการใช้ BCAAs ในกล้ามเนื้อเมื่อตับทำงานแย่ง⁶ ส่วน Aromatic Amino Acids (AAAs) เป็นกรดอะมิโนจำเป็นที่ประกอบด้วย phenylala-



ภาพที่ 6 กรดอะมิโนชนิด Branch-chain amino acids



ภาพที่ 7 กลไกการกำจัดแอมโมเนียของ Branch-chain amino acids

nine, tyrosine และ tryptophan โดยมีเอนไซม์หลักในการ deamination ที่ตับ¹⁷ ดังนั้นเมื่อตับแย่งลงก็ทำให้เกิดการคั่งของ AAAs ซึ่งปัจจุบันเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิด hepatic encephalopathy โดยผ่านการเกิด false neurotransmitter ในสมอง BCAAs จะช่วยลดการเกิดกลไกนี้โดยจะแย่ง AAAs ในการผ่านเข้า blood-brain barrier การลดลงของสัดส่วนระหว่าง BCAAs และ AAAs หรือ Fischer's ratio มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด hepatic encephalopathy ที่เพิ่มขึ้นและอัตราการตายที่เพิ่มขึ้น¹⁸

มีการทำ systematic review เกี่ยวกับการใช้ BCAAs ในผู้ป่วย hepatic encephalopathy 556 รายลงใน Cochrane Database ปี ค.ศ. 2003 พบว่าการใช้ BCAAs มีส่วนช่วยทำให้ภาวะ hepatic encephalopathy ดีขึ้น โดยมี risk ratio 1.31 (95% CI 1.04-1.66) แต่ไม่สามารถช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ¹⁹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับการให้รับประทาน BCAAs ในระยะยาว พบว่าช่วยลดการเกิด overall events (dead หรือ hepatic encephalopathy) เมื่อเทียบกับการให้ lactoalbumin โดยมี Odd ratio 0.43 (95% CI 0.19-0.96)



และในอีกการศึกษาพบว่าช่วยลดการเกิดตับวายอย่างมีนัยสำคัญ แต่เป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่เป็น advanced cirrhosis (Child-Pugh 7-12 คะแนน) และยังมีผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทาน BCAAs ได้ครบถึงร้อยละ 15^{20,21}

ESPEN ปี ค.ศ. 2006 ได้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ BCAAs คือ ในกรณีผู้ป่วย hepatic encephalopathy ที่แย่งระหว่างได้ enteral nutrition และการให้ในรูปแบบ oral ระยะยาวในผู้ป่วย advanced cirrhosis โดยปริมาณที่ให้คือ 12-14 กรัมต่อวัน⁷ เวลาที่ให้แนะนำเป็นก่อนนอน 8 กรัม ถ้ารับประทานได้ดีค่อยเพิ่มตอนเช้าอีก 4 กรัม การให้โดยวิธีนี้จะได้ Fischer's ratio และ positive nitrogen balance ที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับการให้ตอนกลางวัน²²

ล่าสุดมีการศึกษาที่เป็น meta-analysis รวบรวมผลการศึกษาจาก 9 งานวิจัยมีผู้ป่วยรวม 436 คนที่ได้รับ BCAAs นานอย่างน้อย 2 สัปดาห์ (แต่คุณภาพ

ตารางที่ 2 สรุปการประเมินและการดูแลทางโภชนาการในผู้ป่วยตับแข็ง

Summary

1. Assess nutritional status
 - SGA + Anthropometrics (BMI, MAMC, Hand-grip strength)
 - May BIA
2. General Recommendation
 - Frequent meals (4-7/day with 1 late evening snack)
 - Energy 35-40 kcal/kgBW/day
 - Low-sodium diet (2 g or 88 mmol/day) if ascites or edema
 - Provide multivitamins and correct specific deficiencies (eg, Ca, vitamin D, zinc) and avoid Mn-riched diet
3. If inadequate or moderate-severe malnourishment
 - Encourage oral intake
 - Add oral nutritional supplement or tube feeding
 - Prospective calorie count every 2-3 days
 - Consider BCAAs (advanced cirrhosis)
4. Consider PN when inadequate oral and enteral nutrition

งานวิจัยโดยรวมไม่ดีขึ้น) พบว่า BCAAs ช่วยทำให้ภาวะ hepatic encephalopathy ดีขึ้น โดยเทียบกับกลุ่มที่ใช้ nutritional supplements (Risk Ratio 2.6, 95% CI 1.7-3.9, $p < 0.001$) แต่ไม่ช่วยลดอัตราการตาย หรือไม่มีผลต่อการลดโอกาสการติดเชื้อหรือลดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร²³

ในประเทศไทยสูตรอาหารที่มี BCAAs เป็นส่วนประกอบ คือ aminoleban โดยมีทั้งในรูปแบบผงสำหรับรับประทานและรูปแบบสารน้ำสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำ รูปแบบผงเมื่อผสมน้ำ 1 แก้วจะให้ BCAAs ประมาณ 5.4 กรัม ให้รับประทานประมาณ 2-3 แก้วต่อวัน ส่วนรูปแบบสารน้ำทางหลอดเลือดดำจะให้ BCAAs 5.68 กรัมต่อ 200 มล. ควรให้ aminoleban เป็นสารอาหารเสริมเท่านั้นเนื่องจากมีกรดอะมิโนจำเป็นไม่ครบถ้วนและมีสัดส่วนของโปรตีนสูงมาก (13.5 กรัมต่อ 210 kcal) ดังนั้นถ้าจะให้ได้พลังงานเพียงพอผู้ป่วยจะได้รับโปรตีนมากเกินไปที่ต้องการ ซึ่งอาจเกิดผลเสียตามมาได้

สรุป

ภาวะทุพโภชนาการเป็นภาวะสำคัญที่พบได้บ่อยและสามารถเพิ่มอัตราการตายได้ในผู้ป่วยตับแข็งทุกระยะ การประเมินภาวะนี้ยังไม่มีความมาตรฐานแต่แนะนำให้ใช้ SGA และ anthropometry อย่างน้อยในผู้ป่วยทุกราย และตรวจติดตามในกรณีที่สงสัยภาวะทุพโภชนาการรวมทั้งให้การรักษาโดยสรุปดังตารางที่ 2

เอกสารอ้างอิง

1. O'Brien A, Williams R. Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice. *Gastroenterology*. 2008;134:1729-40.
2. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2006;43:269-74.
3. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients.



- Nutrition. 2005;21:113-7.
4. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2009;29:1396-402.
 5. Juakiem W, Torres DM, Harrison SA. Nutrition in cirrhosis and chronic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2014;18:179-90.
 6. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology.* 2013;58:325-36.
 7. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr.* 2006;25:285-94.
 8. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30:1137-43.
 9. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology.* 1996;23:1041-6.
 10. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol.* 2002;86:509-16.
 11. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2006;44:823-35.
 12. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:430-41.
 13. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Banares F, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 1990;98:715-20.
 14. Plauth M, Cabre E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schutz T, et al.



- ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr.* 2009;28:436-44.
15. McCullough AJ, Raguso C. Effect of cirrhosis on energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:1066-8.
 16. Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med.* 1993;2:414-6.
 17. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:117-25.
 18. Morgan MY, Milsom JP, Sherlock S. Plasma ratio of valine, leucine and isoleucine to phenylalanine and tyrosine in liver disease. *Gut.* 1978;19:1068-73.
 19. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD001939.
 20. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology.* 2003;124:1792-801.
 21. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:705-13.
 22. Fukushima H, Miwa Y, Ida E, Kuriyama S, Toda K, Shimomura Y, et al. Nocturnal branched-chain amino acid administration improves protein metabolism in patients with liver cirrhosis: comparison with daytime administration. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27:315-22.
 23. Metcalfe EL, Avenell A, Fraser A. Branched-chain amino acid supplementation in adults with cirrhosis and porto-systemic encephalopathy: systematic review. *Clin Nutr.* 2014;33:958-65.