

**Original Article**

# Efficacy and safety of intermittent bolus compared with continuous drip of 3%NaCl in patients with severe symptomatic hyponatremia in Rajavithi Hospital

Orakan Lanwong, Kumtorn Lelamali

*Renal Unit, Department of Medicine, Rajavithi Hospital*

---

## Abstract

**Background:** Recently, the European Renal Best Practices (ERBP) recommended bolus 3%NaCl 150 mL every 20 min to target plasma sodium (pNa) of 5 mEq/L during the first hour among patients with severe symptomatic hyponatremia. This recommendation was based on expert opinions reported in small scale studies.

**Methods:** This constituted a single center, open-label, randomized controlled trial including patients with severe symptomatic hyponatremia (pNa <125 mEq/L). Patients were randomized to an intermittent bolus group (IB) treated with 150 mL of 3%NaCl every 20 mins and a continuous drip group (CD) treated with 1 mL/kg/h of 3%NaCl to achieve the target pNa  $\geq$ 5 mEq/L to improve symptoms. The primary end points were changes in pNa and Glasgow Coma Scale (GCS) at the 6th hour.

**Results:** Seven patients were randomized to IB and 6 patients to CD. Four patients were terminated during the study, 2 patients in IB and 2 patients in the CD group, respectively. The IB group exhibited higher serum urea and uric acid than the CD group. No differences were found regarding changes of pNa and GCS at the 6th hour between IB and CD groups. Time to target pNa and time to normalize symptoms trended to be less in the IB group. Overcorrection rate at the 24th and 48th hour tended to be less in the IB group. Two patients in the CD group needed relowered protocol. No differences were found in changes of pNa, and GCS at the 24th and 48th hour including length of hospital stay, and no ODS or mortality rate changes were noted in 30 days.

**Conclusion:** Changes of pNa and GCS after correcting hyponatremia with 3%NaCl intermittent bolus compared with continuous drip did not significantly differ by preliminary analysis. Intermittent bolus showed a trend to achieve target pNa and cure pNa symptoms rapidly.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov identifier: NCT04561531

**Keywords:** hyponatremia, osmotic demyelinating syndrome, intermittent bolus, continuous drip

# ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วย ที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มีอาการรุนแรง ด้วยวิธีการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วเปรียบเทียบกับ การให้แบบปกติในโรงพยาบาลราชวิถี

อรกานต์ หลานวงษ์ กำธร ลีลามะลิ

งานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

## บทคัดย่อ

**บทนำ:** สมาคมแพทย์โรคไตของยุโรปแนะนำให้ 3% NaCl 150 มิลลิลิตรในทุก 20 นาที จนกว่าระดับโซเดียมในเลือดสูงกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร และมีอาการดีขึ้น สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มีอาการรุนแรง อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาอ้างอิงมาจากงานวิจัยที่มีจำนวนประชากรค่อนข้างน้อย และส่วนหนึ่งเป็นคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

**แบบแผนการวิจัย:** รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่มีโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 125 มิลลิโมลต่อลิตร แบ่งออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (intermittent bolus) คือการให้สารน้ำ 3%NaCl 150 มล. ในทุก 20 นาที และ กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ 1 มม./กก./ชั่วโมง จนกว่าระดับโซเดียมในเลือดจะมีค่าสูงกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร และมีอาการกลับสู่ปกติ โดยผลลัพธ์หลักของการศึกษานี้ คือการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือด และระดับความรู้สึกรู้ตัวที่ประเมินด้วย Glasglow Coma Scale (GCS) ที่ 6 ชั่วโมงหลังได้รับสารน้ำ

**ผลการศึกษา:** มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 13 ราย โดยอยู่กลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว 7 ราย กลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบปกติ 6 ราย และมีผู้ป่วยจำนวน 2 รายจากแต่ละกลุ่มถูกถอนจากการศึกษา ดังนั้นจึงเหลือจำนวนผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์เบื้องต้น (preliminary analysis) ทั้งหมด 9 ราย โดยอยู่กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว 5 ราย และกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ 4 ราย ตามลำดับ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ค่าเฉลี่ยของโซเดียมในเลือดของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ( $115.2 \pm 6.05$  และ  $111.25 \pm 10.01$  มิลลิโมล/ลิตร, p-value เท่ากับ 0.650) ยกเว้นระดับของยูเรียและกรดยูริกในเลือดของกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว มีค่าเฉลี่ยสูงกว่าอีกกลุ่มการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลลัพธ์หลักพบว่า การเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือดที่ 6 ชั่วโมงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่มการศึกษา และไม่พบความแตกต่างของระดับความรู้สึกรู้ตัว ที่ 6 ชั่วโมงของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเช่นกัน ผลลัพธ์รองพบว่าระยะเวลาที่ทำให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิโมล/ลิตร และระยะเวลาที่ทำให้มีอาการกลับสู่ปกติ ในกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว มีแนวโน้มน้อยกว่ากลุ่มที่ให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเกิดภาวะการแก้ไขโซเดียมเร็วกว่าปกติที่ชั่วโมงที่ 24 และ 48 ในผู้ป่วยกลุ่มได้รับสารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว มีแนวโน้มน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

**สรุปผลการวิจัย:** การรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มีอาการรุนแรงด้วยการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว ทำให้การเพิ่มของระดับโซเดียมในเลือดและการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกรู้ตัวที่ 6 ชั่วโมงไม่แตกต่างจากการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติจากการวิเคราะห์เบื้องต้น

**คำสำคัญ:** ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ, ภาวะ osmotic demyelinating syndrome, การให้สารน้ำแบบเร็ว, การให้สารน้ำแบบปกติ

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. กำธร ลีลามะลิ หน่วยงานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: lelamali01@yahoo.com

## บทนำ

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นความผิดปกติของเกลือแร่ที่พบบ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติ มีความชุกร้อยละ 15-20 ของผู้ป่วยฉุกเฉินที่ได้นอนโรงพยาบาล สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตและการนอนโรงพยาบาลที่ยาวนานขึ้น ผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมีอาการหลากหลายพบตั้งแต่ไม่มีอาการ อาการน้อย จนกระทั่งอาการรุนแรงมาก เช่น อาเจียน ชัก โคม่า หรือเสียชีวิต<sup>1</sup> การรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำแบ่งตามความรุนแรงของอาการและระยะเวลาที่เกิดว่าเป็นแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง สำหรับกรณีที่มีอาการรุนแรงแนะนำให้เพิ่มค่าโซเดียมในเลือดอย่างน้อย 5 ถึง 6 มิลลิโมลต่อลิตร ภายใน 4 ถึง 6 ชั่วโมงแรก สำหรับวิธีการเพิ่มค่าโซเดียมมักแนะนำให้ 3% NaCl ทางหลอดเลือดแบบต่อเนื่อง (continuous infusion)<sup>2,3,4</sup> แต่ในปี พ.ศ. 2557 ได้มีคำแนะนำให้ใช้วิธี 3% NaCl ให้แบบเร็ว (bolus intermittently) ทั้งนี้เพื่อให้มั่นใจว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาได้ตรงตามเป้าหมายในเวลาที่รวดเร็วขึ้นภายใน 1 ถึง 2 ชั่วโมงแรก ทำให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากอาการสมองบวมนี้ โดยทางกลุ่มวิชาชีพแพทย์ของสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ 3% NaCl 100 มล. ให้เร็วทางหลอดเลือดใน 10 นาที ติดต่อกัน 3 ครั้งจนกว่าอาการจะดีขึ้น ส่วนทางสมาคมแพทย์โรคไตของยุโรปแนะนำให้ 3% NaCl 150 มล. ใน 20 นาที ทุก 20 นาที จนกว่าค่าโซเดียมในเลือดจะมากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร และมีอาการดีขึ้นซึ่งมักจะต้องให้อย่างน้อย 2 ถึง 3 ครั้ง<sup>1,5,6</sup> เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว ขั้นตอนต่อไปเป็นการรักษาตามปกติ คือรักษาตามต้นเหตุจนค่าโซเดียมกลับมาปกติ แต่ในกรณีถ้าผู้ป่วยมีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมากกว่า 48 ชั่วโมงก่อนการรักษา ให้แก่ค่าโซเดียมในเลือดไม่เกิน 10 ถึง 12 มิลลิโมล/ลิตรใน 24 ชั่วโมงแรก และไม่เกิน 18 มิลลิโมล/ลิตรใน 24 ชั่วโมงถัดมา ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเซลล์สมองเหี่ยว (osmotic demyelination syndrome, ODS) ซึ่งแม้มีอุบัติการณ์น้อยแต่ทำให้ผู้ป่วยพิการและเสียชีวิตได้

อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาอ้างอิงมาจากงานวิจัยที่มีจำนวนประชากรค่อนข้างน้อยและส่วนหนึ่งเป็นคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญ<sup>1</sup> จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการแก้ไขภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดมีอาการรุนแรงด้วยการให้สารน้ำ 3%NaCl ด้วยวิธีแบบเร็ว (intermittent bolus) เปรียบเทียบกับวิธีแบบปกติ (continuous drip)

## วัตถุประสงค์ของวิจัย

**วัตถุประสงค์หลัก:** เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือด และระดับความรู้สึกตัว ซึ่งวัดด้วย Glasgow Coma Scale (GCS) ระหว่างวิธีการให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็วและแบบปกติ เพื่อแก้ไขภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดมีอาการรุนแรง

ในระยะเวลาชั่วโมงที่ 6 หลังการรักษาด้วยสารน้ำ 3% NaCl

### วัตถุประสงค์รอง

1. เปรียบเทียบระยะเวลาที่ทำให้ค่าโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิโมล/ลิตร และระยะเวลาที่ทำให้อาการกลับสู่ปกติในทั้งสองกลุ่ม
2. เปรียบเทียบผลต่างของโซเดียมในเลือดและความรู้สึกตัวที่วัดด้วย GCS ระยะเวลาชั่วโมงที่ 24 และ 48
3. เปรียบเทียบอัตราการแก้ไขโซเดียมในเลือด (relowering)
4. เปรียบเทียบการเกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกินของค่าโซเดียมในเลือดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ระยะเวลาชั่วโมงที่ 24 และ 48
5. เปรียบเทียบระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของทั้ง 2 กลุ่ม
6. เปรียบเทียบการเกิดภาวะ ODS ในระยะเวลา 30 วัน หลังการรับไว้ในโรงพยาบาล
7. เปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตในระยะเวลา 30 วัน หลังการรับไว้ในโรงพยาบาล

## นิยามศัพท์เฉพาะ

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำหมายถึง ภาวะที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 135 มิลลิโมล/ลิตร<sup>1</sup> การแบ่งชนิดของภาวะ hyponatremia มี 3 แบบดังต่อไปนี้แบ่งตามระดับความรุนแรงของอาการ

1. Moderately symptomatic มีอาการปานกลาง ได้แก่ คลื่นไส้แต่ไม่อาเจียน สับสน และปวดศีรษะ
2. Severely symptomatic มีอาการรุนแรง ได้แก่ อาเจียน อาการทางระบบหัวใจและทางเดินหายใจล้มเหลว ง่วงซึม ชัก และโคม่า

Overcorrection หมายถึง การแก้ไขโซเดียมในเลือดเกิน 10 มิลลิโมล/ลิตร ในระยะเวลา 24 ชั่วโมง และเกิน 18 มิลลิโมล/ลิตร ใน 48 ชั่วโมง<sup>1</sup> และ osmotic demyelinating syndrome (ODS) หมายถึง ภาวะที่มีการทำลายเซลล์ประสาทส่วนกลางจากการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดที่เร็วมากจนทำให้เกิดความผิดปกติ มักพบตำแหน่ง pons หรืออาจพบตำแหน่ง extrapontine ได้เช่น thalami, basal ganglia, mid brain, subcortical white matter และ cerebellum มีโอกาสเกิดโดยรวมร้อยละ 0.4 ถึง 0.56 ในผู้ป่วยโรคทางสมองที่นอนโรงพยาบาลและคิดเป็นร้อยละ 0.6 ของผู้ป่วยอายุรกรรม<sup>7,8</sup>

## วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาแบบ การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดมีอาการรุนแรง ระหว่างวันที่ 1 กันยายน 2563 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2564 ในโรงพยาบาลราชวิถี การศึกษานี้

ได้เข้ารับการพิจารณาโครงการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในรายโรพยาบาลราชวิถีและผ่านการรับรองเมื่อวันที่ 13 สิงหาคม 2563 ได้ลงทะเบียนการศึกษาจาก ClinicalTrials.gov หมายเลข NCT04561531 และมีเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าและออกมีดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลราชวิถีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 125 มิลลิโมล/ลิตร หลังได้รับการคำนวณร่วมกับน้ำตาลในเลือดและมีอาการโดยที่ระดับอาการรุนแรง หมายถึง อาเจียน ซึม ชักเกร็ง และโคม่า

เกณฑ์คัดออก ความดันโลหิตต่ำ ได้แก่ ความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure, SBP) น้อยกว่า 90 มม.ปรอท หรือค่าเฉลี่ยของความดันโลหิต (mean arterial pressure, MAP) น้อยกว่า 70 มม.ปรอท ผู้หญิงตั้งครรภ์หรืออยู่ในช่วงให้นมบุตร มีประวัติหรือการตรวจร่างกายเข้าได้กับภาวะน้ำท่วมปอดหรือหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกินจากภาพถ่ายเอกซเรย์ทรวงอก ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บวมมาก โรคตับแข็งที่บวมมาก มีอาการเข้าได้กับภาวะหัวใจขาดเลือด มีโรคคลื่นหัวใจรั่ว และมีหัวใจเต้นผิดจังหวะ ได้รับการบาดเจ็บของสมองหรือมีภาวะแรงดันในสมองสูงที่ไม่ใช่จากภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ได้รับยากลุ่มระงับประสาทหรือยานอนหลับ ที่จะรบกวนการฟื้นของความรู้สึกตัวในระยะเวลา 6 ชั่วโมงต่อไป ได้รับสารน้ำ 3% NaCl มาก่อน และผู้ป่วยหรือญาติไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย เกณฑ์การพิจารณาให้ออกจากงานวิจัยคือผู้ป่วยปฏิเสธและขอออกจากงานวิจัย

ขนาดตัวอย่าง โดยใช้สูตรเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ย 2 กลุ่ม<sup>9</sup> ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  คือ 1.96 และค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อกำหนด ระดับอำนาจในการทดสอบ 80% คือ 0.842 อ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้าของ Garrahy และคณะ<sup>10</sup> ที่ได้ทำการศึกษาค่าโซเดียมมีการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มศึกษาโดยมีค่าเฉลี่ย = 6 ค่า SD = 3 และกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ย = 3 และ SD = 1.25 ดังนั้นการศึกษาคั้งนี้จะใช้กลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 20 ราย รวมสองกลุ่มเป็นจำนวนทั้งสิ้น 40 ราย

### วิธีการดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรม จัดทำโครงร่างการวิจัย
2. คัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง และอธิบายชี้แจงข้อมูลโครงการวิจัยให้กับอาสาสมัครรับทราบ พร้อมให้อาสาสมัครลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยผู้อธิบายและขอคำยินยอมคือ ผู้ทำวิจัยหรือแพทย์ผู้ดูแล ขึ้นตอนกระบวนการขอความยินยอม ได้แก่ ผู้ที่จะทำหน้าที่ขอความยินยอม สถานที่ที่จะขอความยินยอม การให้ข้อมูลคำอธิบาย ตรวจสอบกลับว่ามีความเข้าใจอย่างแท้จริง

ตอบข้อสงสัย ให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอม (หมายเหตุกรณีอาสาสมัครไม่อยู่ในสภาพที่จะรับรู้และลงนามดังกล่าวข้างต้น จะให้ตัวแทน ได้แก่ สามี ภรรยา หรือญาติสนิทเป็นผู้ตัดสินใจและลงนามให้ความยินยอม) หลังจากอาสาสมัครลงนามให้ความยินยอม จากนั้นทำการสุ่มตัวอย่างด้วยวิธี block of four แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มได้แก่ (รูปที่ 1)

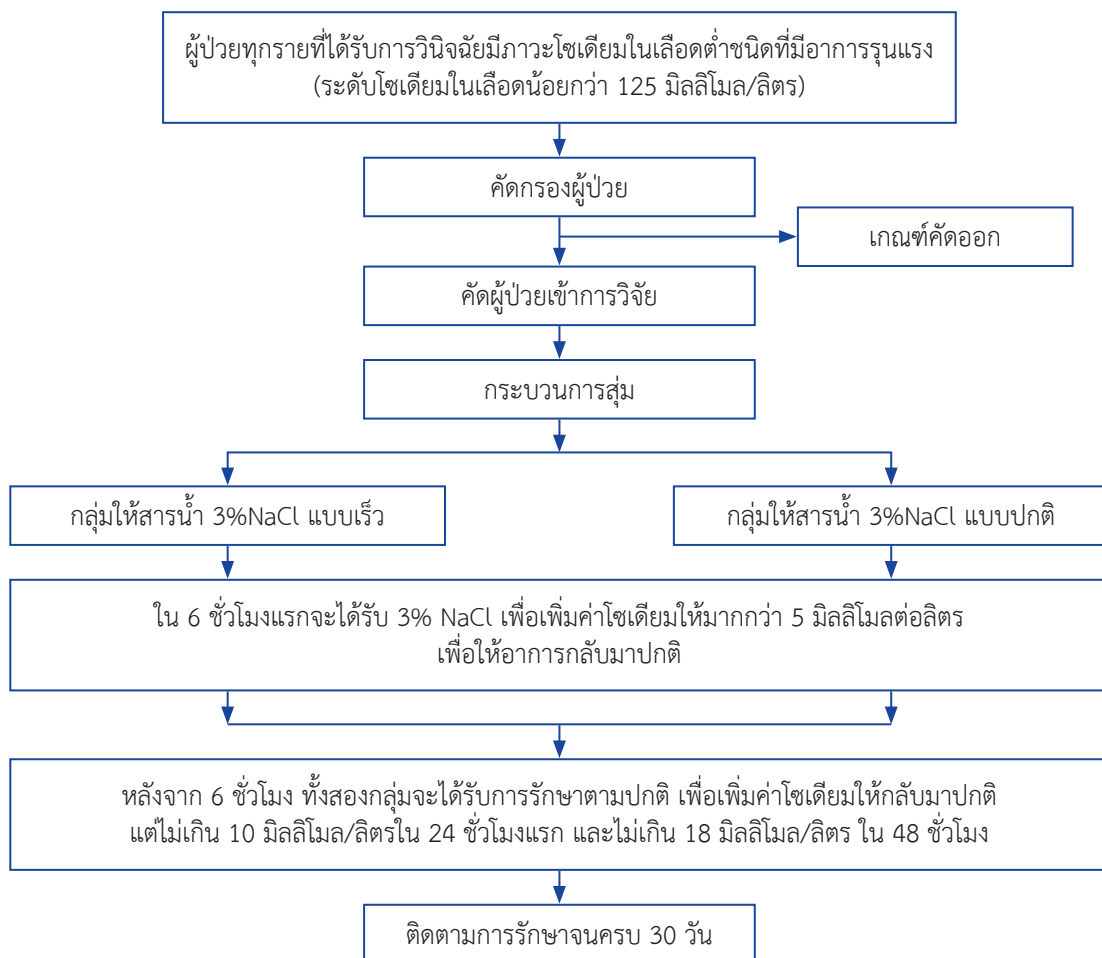
- 1) กลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว ให้ดำเนินการดังรูปที่ 2 ข้อสำคัญคือต้องได้ผลตรวจค่าโซเดียมกลับมาภายในเวลา 30 นาที
- 2) กลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3% NaCl แบบปกติ ให้ดำเนินการดังรูปที่ 3 ข้อสำคัญคือ ต้องได้ผลตรวจค่าโซเดียมกลับมาภายในเวลา 60 นาที
- 3) ทั้งสองกลุ่มจะมีการติดตามอาการของโซเดียมต่ำ GCS และภาวะน้ำเกิน ชักประวัติและตรวจร่างกาย ถ้าสงสัยให้ตรวจเอกซเรย์ปอดทุก 1 ชั่วโมงหรือทุกครั้งที่มีการเปลี่ยนแปลงการให้สารน้ำ จนครบ 6 ชั่วโมง
- 4) ถ้ามี GCS แย่ลง หรือมีภาวะที่สงสัยน้ำเกินในปอดให้พิจารณาหยุดการรักษาตามแบบดำเนินโครงการและรักษาไปตามปกติ แต่ผู้ป่วยยังอยู่ในงานวิจัยต่อไป
- 5) ถ้าอาการของโซเดียมต่ำหายเป็นปกติทุกอย่างให้หยุดการรักษาและดำเนินการรักษาไปตามปกติ แม้ว่าค่าการเปลี่ยนแปลงของโซเดียมจะยังไม่มากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร
- 6) ถ้าค่าโซเดียมเพิ่มมากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร แต่อาการของโซเดียมต่ำยังไม่ดีขึ้น ให้พิจารณาหาสาเหตุอื่นหรืออาจเพิ่มค่าโซเดียมขึ้นเป็น 10 มิลลิโมล/ลิตรตามแต่ความเห็นของแพทย์
- 7) หลังจากการรักษาครบ 6 ชั่วโมงแรก ซึ่งอาจเกิดก่อนครบ 6 ชั่วโมงแรก การรักษาต่อมาเป็นการรักษาภาวะโซเดียมต่ำตามปกติ ตามแต่สาเหตุของการเกิดโซเดียมต่ำ โดยไม่ให้แก่ระดับโซเดียมมากกว่า 10 มิลลิโมล/ลิตรที่เวลา 24 ชั่วโมง และมากกว่า 18 มิลลิโมล/ลิตรที่เวลา 48 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดติดตามระดับโซเดียมที่ 6, 12, 18, 24, 36 และ 48 ชั่วโมง หรือถ้านั้นเพื่อเฝ้าระวังไม่ให้ระดับโซเดียมถูกแก้มากเกินไป
- 8) ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามอาการทางระบบประสาทของภาวะ ODS ทุก 12 ชั่วโมง ในขณะที่อยู่ในโรงพยาบาลจนครบ 7 วัน หรือถ้ากลับบ้านก็จะมี การอธิบายอาการให้ผู้ป่วยและญาติฟังเพื่อโทรแจ้งกลับได้ตลอด 24 ชั่วโมง จนครบ 7 วัน โดยจะมีการนัดมาตรวจหรือโทรถามอาการในวันที่ 7

- 9) ผู้ป่วยจะถูกติดตามถึงการอยู่รอดใน 30 วัน โดยการนัดมาตรวจหรือสอบถามอาการผ่านทางโทรศัพท์

สรุปเกณฑ์การยุติการศึกษา โดยให้การรักษาตามปกติ แต่ผู้ป่วยยังอยู่ในงานวิจัยจนจบยกเว้นต้องการออกจากงานวิจัยได้แก่

- ผู้ป่วยมีอาการกลับมาปกติทุกอย่างในช่วง 6 ชั่วโมงแรก แม้ว่าค่าโซเดียมยังไม่มากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร
- ผู้ป่วยมีค่าโซเดียมในเลือดมากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร แม้ว่าอาการจะยังไม่ดีขึ้น ซึ่งต้องไปหาสาเหตุอื่นเพิ่ม

- ผู้ป่วยมีการทางสมองที่รุนแรงมากขึ้นทำให้สงสัยว่าไม่ได้เกิดจากภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ
- ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยหอบมากขึ้นหรือมีเสียงปอดผิดปกติหรือมีภาพรังสีเอกซเรย์ปอดที่เข้าได้กับภาวะน้ำเกิน
- รับประทานที่มีผลต่อระบบประสาทหรือยานอนหลับที่จะมีผลต่อการฟื้นของความรู้สึกตัว
- มีการติดตามผลเลือดที่ไม่ตรงกับแบบดำเนินการหรือคลาดเคลื่อน (protocol deviations)



รูปที่ 1 วิธีการดำเนินโครงการวิจัย

ครั้งที่ 1	3%NaCl bolus ใน 30 min via infusion pump		เจาะเลือดหลังให้ยาครบครั้งที่ 1
ครั้งที่ 2	3%NaCl bolus ใน 30 min via infusion pump		เจาะเลือดหลังให้ยาครบครั้งที่ 2
ครั้งที่ 3	ผลเลือดหลังให้ยาครั้งที่ 1 $\Delta Na = 0$ or $< 0$	ให้ยาต่อ	เจาะเลือดหลังให้ยาครบครั้งที่ 3
	1	ให้ยาต่อ	
	2	ให้ยาต่อ	
	3	ให้ยาต่อ	
	4	ให้ยาต่อ	
	5 or $< 5$	Stop	
ครั้งที่ 4	ผลเลือดหลังให้ยาครั้งที่ 2 $\Delta Na = 0$ or $< 0$	ให้ยาต่อ	เจาะเลือดหลังให้ยาครบครั้งที่ 5
	1	ให้ยาต่อ	
	2	ให้ยาต่อ	
	3	ให้ยาต่อ	
	4	ให้ยาต่อ	
	5 or $< 5$	Stop	
ครั้งที่ 5	ผลเลือดหลังให้ยาครั้งที่ 3 $\Delta Na = 0$ or $< 0$	ให้ยาต่อ	เจาะเลือดหลังให้ยาครบครั้งที่ 6
	1	ให้ยาต่อ	
	2	ให้ยาต่อ	
	3	ให้ยาต่อ	
	4	ให้ยาต่อ	
	5 or $< 5$	Stop	
ครั้งที่ 6	ทำซ้ำต่อไปจนค่า $\Delta Na \geq 5$ หรือครบ 6 ชั่วโมง		

#### หมายเหตุ

- ค่า  $\Delta Na$  คำนวณเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา
- Stop คือจบขั้นตอนนี้โดยไม่ต้องเจาะเลือดซ้ำเจาะเลือดครั้งต่อไปคือชั่วโมงที่ 6
- มีการประเมินอาการของโซเดียมต่ำและอาการน้ำเกินโดยเฉพาะในปอดทุกชั่วโมงขณะให้สารน้ำ ถ้าอาการของโซเดียมต่ำกลับมาปกติทุกอย่างพิจารณาหยุดการให้สารน้ำแม้ค่าโซเดียมจะสูงไม่เกิน 5 mmol/L และถ้าสงสัยว่ามีภาวะน้ำเกินในปอด ให้พิจารณาหยุดการให้สารน้ำ

รูปที่ 2 วิธีการดำเนินโครงการวิจัยในกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว

ชั่วโมงที่ 1	3%NaCl continuous IV drip via infusion pump rate	01 mL/kg/hr	เจาะเลือดหลังครบชั่วโมงที่ 1
ชั่วโมงที่ 2	3%NaCl continuous IV drip via infusion pump rate	01 mL/kg/hr	เจาะเลือดหลังครบชั่วโมงที่ 2
ชั่วโมงที่ 3	3%NaCl continuous IV drip via infusion pump rate	.... mL/kg/hr	เจาะเลือดหลังครบชั่วโมงที่ 3
	ผลเลือดหลังให้ยาชั่วโมงที่ 1	$\Delta Na =$	0 or <0
		1	1
		2	1
		3	0
		4	0
		5 or <5	Stop
ชั่วโมงที่ 4	3%NaCl continuous IV drip via infusion pump rate	.... mL/kg/hr	เจาะเลือดหลังครบชั่วโมงที่ 4
	ผลเลือดหลังให้ยาชั่วโมงที่ 2	$\Delta Na =$	0 or <0
		1	2
		2	1
		3	0
		4	0
		5 or <5	Stop
ชั่วโมงที่ 5	3%NaCl continuous IV drip via infusion pump rate	.... mL/kg/hr	เจาะเลือดหลังครบชั่วโมงที่ ..
	ผลเลือดหลังให้ยาชั่วโมงที่ 3	$\Delta Na =$	0 or <0
		4	(ระวังภาวะน้ำเกินในปอด)
		1	3
		2	2
		3	1
		4	0
		5 or <5	Stop
ชั่วโมงที่ 6	3%NaCl continuous IV drip via infusion pump rate	.... mL/kg/hr	เจาะเลือดหลังครบชั่วโมงที่ 6
	ผลเลือดหลังให้ยาชั่วโมงที่ 4	$\Delta Na =$	0 or <0
		5	(ระวังภาวะน้ำเกินในปอด)
		1	4 (ระวังภาวะน้ำเกินในปอด)
		2	3
		3	2
		4	1
		5 or <5	Stop

#### หมายเหตุ

- ค่า  $\Delta Na$  คำนวณเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา
- Stop คือจบขั้นตอนนี้โดยไม่ต้องเจาะเลือดซ้ำเจาะเลือดครั้งต่อไปคือชั่วโมงที่ 6
- มีการประเมินอาการของโซเดียมต่ำและอาการน้ำเกินโดยเฉพาะในปอดทุกชั่วโมงขณะให้สารน้ำ ถ้าอาการของโซเดียมต่ำกลับมาปกติทุกอย่างพิจารณาหยุดการให้สารน้ำแม้ค่าโซเดียมจะสูงไม่เกิน 5 mmol/L และถ้าสงสัยว่ามีภาวะน้ำเกินในปอดให้พิจารณาหยุดการให้สารน้ำ



## การวิเคราะห์ข้อมูล

ตรวจสอบความถูกต้องสมบูรณ์ของข้อมูลในแบบบันทึกส่วนบุคคลแบบบันทึกข้อมูลทางคลินิก และข้อมูลทางห้องปฏิบัติการแล้วลงบันทึกข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสถิติ SPSS version 26.0 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปที่เป็น categorical data รายงานด้วยจำนวนร้อยละหรือตัวเลข ข้อมูลที่เป็น continuous data กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติรายงานด้วยค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ รายงานด้วยค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด การเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็น categorical data ใช้ Chi-square test กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ หรือ Fishers' exact test กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ การเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็น continuous data ในประชากร 2 กลุ่ม กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติใช้สถิติ t-test กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ ใช้สถิติ Man-Whitney U test และรายงานความเสี่ยงด้วย OR (95%CI) และทุกการทดสอบกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ P-value < 0.05

## ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีค่าโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 125 มิลลิโมลต่อลิตรทั้งหมด 54 ราย เข้าเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 13 ราย และได้รับการคัดออกทั้งหมด 41 ราย เนื่องจากสาเหตุดังต่อไปนี้ ผู้ป่วย 23 ราย ไม่มีอาการ 10 รายมีปัญหาบาดเจ็บทางสมอง 2 รายเป็นไตเรื้อรังระยะท้ายที่ต้องฟอกเลือด 2 รายเป็นไตวายเฉียบพลันที่มีน้ำเกิน 1 รายมีการติดเชื้อและความดันโลหิตต่ำ 2 รายได้รับสารน้ำ 3% NaCl ก่อน และ 1 รายปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยทั้ง 13 รายได้รับการสุ่มเข้า 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว 7 ราย มีผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มนี้ที่เข้าเกณฑ์ยุติการศึกษา เนื่องจากได้รับการเจาะเลือดที่ไม่ตรงตามแผนดำเนินโครงการ และกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบปกติ 6 ราย มีผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มนี้ที่เข้าเกณฑ์ยุติการศึกษา เนื่องจาก 1 รายมีปัญหาติดเชื้อรุนแรงขึ้น อาจทำให้มีอาการทางสมองพื้นตัวช้าลง และมีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการนอนหลับ ทำให้รบกวนการฟื้นตัวของอาการทางสมอง โดยรวมมีผู้ป่วยกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วทั้งสิ้น 5 ราย และกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติมีผู้ป่วย 4 ราย ที่ติดตามอาการ

ครบ 30 วัน

จากการศึกษาข้อมูลพื้นฐานในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1-2 อาการส่วนใหญ่ คือ อาเจียน 5 ราย และ ชี้น 5 ราย โดยมีผู้ป่วย 1 รายที่มีอาการทั้งอาเจียนและชี้น ค่าเฉลี่ยของ GCS ในทั้งกลุ่มไม่แตกต่างกัน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ค่าเฉลี่ยของโซเดียมในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ( $115.2 \pm 6.05$  ในกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว และ  $111.25 \pm 10.01$  มิลลิโมล/ลิตร ในกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบปกติ,  $P=0.650$ ) และผลตรวจเลือดและปัสสาวะในด้านต่าง ๆ ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นค่ายูเรียและยูริกในเลือดที่พบว่ากลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็วมีค่าเฉลี่ยที่สูงกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 3

ผลลัพธ์หลักพบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือดที่ชั่วโมงที่ 6 ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแสดงในตารางที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็วมีค่าเท่ากับ  $7.25 \pm 2.38$  มิลลิโมล/ลิตร และกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบปกติมีค่าเท่ากับ  $6.5 \pm 1.73$  มิลลิโมล/ลิตร,  $P=0.650$  แสดงดังรูปที่ 4 อีกทั้งยังไม่พบความแตกต่างของระดับความรู้สึกตัวที่ชั่วโมงที่ 6 ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มการศึกษา ผลลัพธ์รองพบว่า ระยะเวลาที่ทำให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิโมล/ลิตรและระยะเวลาที่ทำให้อาการกลับสู่ปกติในกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็วมีแนวโน้มน้อยกว่าอีกกลุ่ม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือด และ GCS ที่ชั่วโมงที่ 24 และ 48 ในทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบปกติ มีผู้ป่วยที่ต้องแก้ไขระดับโซเดียมในเลือด 2 ราย อัตราการเกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกินที่ชั่วโมง 24 และ 48 มีแนวโน้มน้อยกว่าในกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็วเมื่อเทียบกับอีกกลุ่ม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 60 เปรียบเทียบกับร้อยละ 75,  $P=0.595$  ที่ชั่วโมงที่ 24 และ ร้อยละ 0 เปรียบเทียบกับร้อยละ 25,  $P=0.444$  ที่ชั่วโมงที่ 48 ตามลำดับ) อัตราการนอนโรงพยาบาลในทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน และยังไม่พบมีผู้ป่วยเสียชีวิตหรือเกิดภาวะ ODS ในการศึกษา



ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและโรคร่วม

ตัวแปร	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (5 ราย)	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ (4 ราย)	P-value
<b>ข้อมูลทั่วไป</b>			
เพศชาย (ร้อยละ)	20	75	0.206
อายุ (ปี)	60	76.5	0.413
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	58	45.5	0.730
ประวัติสูบบุหรี่ (ราย)	0	1	-
ประวัติแอลกอฮอล์ (ราย)	1	0	-
<b>ประวัติโรคร่วม</b>			
เบาหวาน	3	1	-
ความดันโลหิตสูง	3	1	-
โรคไต	0	0	-
โรคทางหลอดเลือดสมอง	1	0	-
จิตเวช	0	0	-
โรคมะเร็ง	2	1	-
โรคต่อมพิทูอิทารี	0	2	-

ตารางที่ 2 ข้อมูลอาการและสาเหตุของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

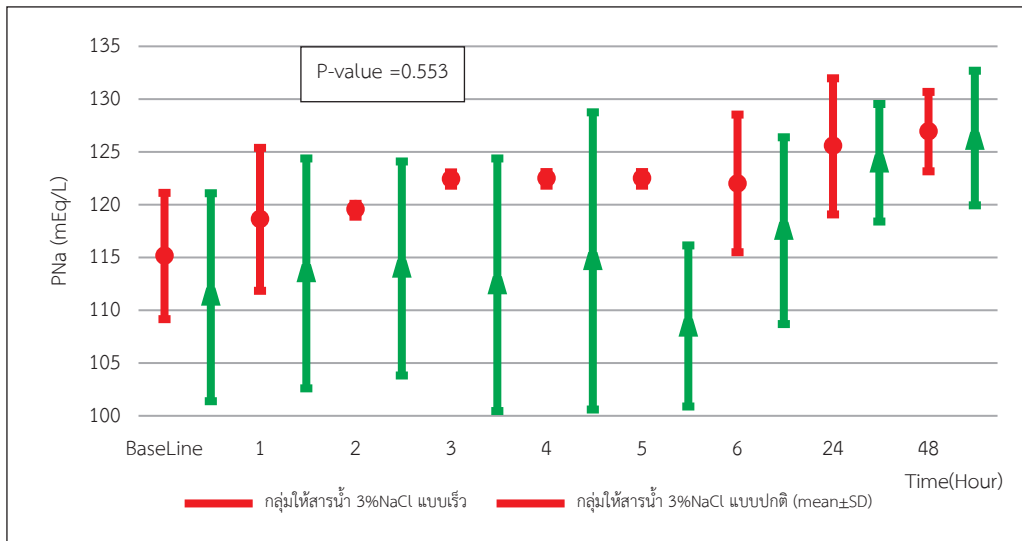
ตัวแปร	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (5 ราย)	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ (4 ราย)	P-value
<b>อาการ (ราย)</b>			
อาเจียน	3	2	-
ซีมี	2	3	-
โคม่า	0	0	-
ชัก	0	0	-
ค่า GCS เริ่มต้น	13.8 ± 2.16	14 ± 0.81	0.604
<b>สาเหตุของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ</b>			
Hypovolemia	1	0	-
Low solute intake	1	0	-
Adrenal insufficiency	0	1	-
SIADH			
• Malignancy-related SIADH	0	2	-
• Pulmonary tuberculosis	0	1	-
Diuretic-induced			
• Thiazide induced	1	0	-
• Thiazide-like induced (Indapamide)	2	0	-

ตารางที่ 3 ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตัวแปร	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (5 ราย)	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ (4 ราย)	P-value
Baseline Na (mmol/L)	115.2±6.05	111.25±10.01	0.650
*Serum K (mmol/L)	3.83±0.60	3.75±0.30	0.383
Serum creatinine (mg/dL)	0.66±0.17	0.53±0.07	0.282
Serum urea (mg/dL)	11.8±3.5	7.75±1.5	0.032
Serum uric acid (mg/dL)	4.1±1.58	2.45±1.33	0.010
Serum osmolarity (mOsm/Kg)	239.8±13.5	231.25±22.4	0.538
Urine osmolarity (mOsm/L)	384±184.94	405±117.56	0.718
Urine Na (mmol/L)	58.4±36.45	59.25±26.91	0.906
Urine K (mmol/L)	53.27±27.27	25.09±23.23	0.403
Urine creatinine (mg/dL)	62.44±10.69	80.12±37.86	0.540
Urine uric (mg/dL)	42 (29-45)	47 (30-48)	0.111
Urine urea (mg/dL)	379±108.74	458.25±171.15	0.653
*FENa (%)	0.49±0.29	0.43±0.24	0.869
*FEUrea (%)	35.05±10.74	44.14±11.77	0.465
*FEUric (%)	10.22±2.23	14.88±5.12	0.236

ตารางที่ 4 ผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง

ตัวแปร	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (5 ราย)	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ (4 ราย)	P-value
<b>ผลลัพธ์หลัก</b>			
ผลต่างของระดับโซเดียมในเลือดชั่วโมงที่ 6 (มิลลิโมล/ลิตร)	7.25±2.38	6.5±1.73	0.650
ผลต่างของ GCS ชั่วโมงที่ 6	1.2±2.16	1±0.81	0.604
<b>ผลลัพธ์รอง</b>			
ระยะเวลาที่ทำให้ค่าโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิโมล/ลิตร (ชั่วโมง)	1.7±1.20	4±2.16	0.098
ระยะเวลาที่ทำให้มีอาการกลับสู่ปกติ (ชั่วโมง)	1.8±1.25	3.25±2.21	0.261
ผลต่างของระดับโซเดียมในเลือดชั่วโมงที่ 24 (มิลลิโมล/ลิตร)	11 (9-12)	16 (2-17)	0.286
ผลต่างของระดับโซเดียมในเลือดชั่วโมงที่ 48 (มิลลิโมล/ลิตร)	12 (8-14)	18 (4-20)	0.286
ผลต่างของ GCS ชั่วโมงที่ 24	1.2±2.16	1±0.81	0.604
ผลต่างของ GCS ชั่วโมงที่ 48	1.2±2.16	1±0.81	0.604
การแก้ไขโซเดียมในเลือด (ราย)	0	2	-
อัตราการเกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกินชั่วโมงที่ 24 (ร้อยละ)	60 (3 ราย)	75 (3 ราย)	0.595
อัตราการเกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกินชั่วโมงที่ 48 (ร้อยละ)	0	25 (1 ราย)	0.444
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (วัน)	9.6±7.40	7.25±2.98	0.419



รูปที่ 4 เปรียบเทียบระดับโซเดียมในเลือดที่ระยะเวลาต่าง ๆ

### อภิปรายผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและสาเหตุของการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ แม้ว่าจะมีการสุ่มเพื่อแบ่งผู้ป่วยเข้ากลุ่มที่แตกต่างกันสองกลุ่ม แต่กลับพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว มีสาเหตุหลักมาจากการใช้ยาขับปัสสาวะในกลุ่มไทอะไซด์ (thiazide) 3 ราย จาก 5 ราย และกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ มีสาเหตุหลักมาจากภาวะ SIADH 3 ราย จาก 4 ราย อาจเป็นเหตุที่ทำให้ผลเลือดยูเรียและยูริกในเลือดของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว มีค่าที่สูงกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ SIADH จะมีค่ายูเรียและยูริกที่ต่ำ ซึ่งใช้เป็นส่วนหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะนี้อยู่แล้ว<sup>11</sup> ขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยากกลุ่มไทอะไซด์ มีแนวโน้มที่จะมีค่ายูเรียและยูริกในเลือดที่สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่ม SIADH ด้วยกลไกการเกิดภาวะ volume depletion อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากกลุ่มไทอะไซด์อาจมีผลเลือดที่คล้ายผู้ป่วย SIADH ได้<sup>12</sup>

จากผลลัพธ์หลักที่แสดงว่า ผลต่างของระดับโซเดียมในเลือด และผล GCS ชั่วโมงที่ 6 ในทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ผลลัพธ์ดังกล่าวแตกต่างจากการศึกษาของ Garrahy และคณะ<sup>10</sup> ที่ศึกษาเปรียบเทียบการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดที่มีอาการรุนแรงเป็นผลจากภาวะ SIADH ระหว่างการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (bolus injection of 3%NaCl) และแบบต่อเนื่อง (continuous infusion) พบว่า การให้ 3%NaCl แบบเร็วทำให้ระดับโซเดียมในเลือดสูงขึ้นเร็วกว่าอีกกลุ่มในระยะเวลา 6 ชั่วโมงแรก ค่ากลางของการเปลี่ยนแปลงของโซเดียมเท่ากับ 6 (2-11) เทียบกับ 3 (1-4) มิลลิโมลต่อลิตร, P-value<0.0001 เมื่อนำการศึกษานี้เปรียบเทียบกับการศึกษาของ Garrahy และคณะ<sup>10</sup>

พบว่าแนวทางการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติของการศึกษานี้ เริ่มต้นให้อัตรา 1 มล.ต่อกก.ต่อชั่วโมง และติดตามผลเลือดทุก 1 ชั่วโมงเพื่อให้ได้ถึงเป้าหมาย คือค่าการเพิ่มขึ้นของโซเดียมมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิโมลต่อลิตร และให้ปรับเพิ่มอัตราของสารน้ำได้อีกเป็น 2 มล./กก. ต่อชั่วโมง ในกรณีที่ไม่ได้ตามเป้าหมาย ซึ่งอัตราการให้สารน้ำในการศึกษานี้มากกว่าในการศึกษาของ Garrahy และคณะ<sup>10</sup> ที่ให้อัตราเพียง 20 มล.ต่อชั่วโมง ทำให้ผลต่างหรือการเพิ่มขึ้นของโซเดียมในเลือดของทั้งสองกลุ่มในการศึกษานี้ไม่แตกต่างกัน และพบว่ากลุ่มการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติของการศึกษานี้มีการเพิ่มขึ้นของโซเดียมในชั่วโมงที่ 6 มากกว่า กลุ่มการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบต่อเนื่องของการศึกษาของ Garrahy และคณะ<sup>10</sup>

นอกจากนี้จากผลลัพธ์รองยังแสดงให้เห็นว่าในกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วมีแนวโน้มใช้เวลาที่จะทำให้ค่าโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิโมลต่อลิตร ร่วมกับอาการกลับสู่ปกติน้อยกว่าอีกกลุ่ม และมีแนวโน้มการเกิดอัตราการเกิดภาวะ overcorrection ที่ชั่วโมง 24 และ 48 น้อยกว่าเมื่อเทียบกับอีกกลุ่ม แม้ว่าจะยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Baek และคณะ ในการศึกษาชื่อ SALSA<sup>13</sup> ทำในประเทศเกาหลี ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (rapid intermittent bolus) เปรียบเทียบกับการให้แบบต่อเนื่อง (slow continuous infusion) ในผู้ป่วยที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงโดยมีผู้ป่วยจำนวน 178 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว และอีกกลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบต่อเนื่อง รูปแบบการศึกษาเป็นแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม พบว่า อัตราการเกิดภาวะ overcorrection ในกลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว

มีน้อยกว่าอีกกลุ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (มีผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 17.2) ในกลุ่มได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วและมีผู้ป่วย 22 ราย (ร้อยละ 24.2) ในกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบต่อเนื่อง P-value=0.26) และยังพบว่ามีการแก้ไขโซเดียมในเลือดในกลุ่มได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วที่น้อยกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (มีการแก้ไข 36 ราย (ร้อยละ 41.4) ในกลุ่มได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วและ 52 ราย (ร้อยละ 57.1) ในกลุ่มได้รับสารน้ำ 3% NaCl แบบต่อเนื่อง, P-value=0.04 ) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษานี้ก็พบว่าในกลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว มีการแก้ไขโซเดียมในเลือดที่น้อยกว่าอีกกลุ่มเช่นกัน (0 เปรียบเทียบกับ 2 ราย)

สาเหตุที่ทำให้กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว ใช้เวลาทำให้ค่าโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นตามเป้าหมายร่วมกับอาการกลับสู่ปกติที่เร็วกว่า อาจเนื่องมาจากระยะเวลาที่ใช้ในการให้สารน้ำน้อยกว่า (ให้ 3%NaCl 150 มิลลิกรัม ในระยะเวลา 30 นาที) ส่วนสาเหตุที่ทำให้กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วเกิดภาวะ overcorrection และมีการแก้ไขโซเดียมที่น้อยกว่า อาจยังหาข้อสรุปที่ชัดเจนไม่ได้ในการศึกษานี้ ถึงแม้ว่ากลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วจะมีผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะในกลุ่มไตอะไซด์มากกว่าอีกกลุ่ม อีกทั้งมีผู้ป่วย hypovolemia และ low solute intake ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรจะมีความเสี่ยงการเกิดภาวะ overcorrection ที่มากกว่าหลังจากการหยุดยาและการแก้ไข ทั้งนี้เนื่องจากหลังการหยุดยาไตอะไซด์ หรือการแก้ไขภาวะ hypovolemia และ low solute intake จะส่งผลให้เกิดภาวะการกลับสู่ภาวะปกติด้วยตัวเองของค่าโซเดียมในเลือด (autocorrection of serum sodium)<sup>12,14,15</sup> แต่กลับพบว่ากลุ่มที่ให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วมีการเกิดภาวะ overcorrection ที่น้อยกว่ากลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติที่สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากภาวะ SIADH (โรคมะเร็ง 2 ราย และวัณโรค 1 ราย) ที่ควรจะมีแนวโน้มจะเกิดภาวะ overcorrection น้อยกว่าเนื่องจากสาเหตุของ SIADH ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่สามารถที่จะแก้ไขได้อย่างรวดเร็ว<sup>14</sup> อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีข้อจำกัดเรื่องประชากรที่ศึกษามีจำนวนน้อยมากอาจทำให้ไม่สามารถให้ข้อสรุปได้ในตอนนี้ อาจต้องรอเก็บข้อมูลให้ครบถ้วนแล้วมาวิเคราะห์อีกครั้ง

ข้อจำกัด เนื่องจากการศึกษานี้วางแผนศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 40 ราย ขณะนี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมทั้งสิ้น 13 ราย ผลจากการวิเคราะห์ครั้งนี้อาจเป็นเพียงแนวโน้มที่ได้จากการวิเคราะห์เบื้องต้น ยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด พบปัญหาระหว่างการศึกษากับสถานการณ์การระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือ COVID-19 มีผลต่อการดูแลผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นลดจำนวนแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย เนื่องจากบางส่วนต้องกักตัวหลังมีประวัติสัมผัสผู้ป่วยติดเชื้อทำให้ภาระงานเพิ่มขึ้นและนโยบาย

ลดการสัมผัสผู้ป่วยที่เกินความจำเป็นส่งผลให้เป็นอุปสรรคต่อการดำเนินการศึกษา

แม้การศึกษานี้ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นความแตกต่างของการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วและกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ แต่หากดูผลการวิเคราะห์แบบเบื้องต้น จะพบว่าการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว มีแนวโน้มจะทำให้ใช้เวลาที่จะให้ให้ค่าโซเดียมในเลือดถึงเป้าหมาย และอาการกลับสู่ปกติได้เร็วกว่า อีกทั้งมีอัตราการเกิดภาวะ overcorrection และการแก้ไขโซเดียมในเลือดที่น้อยกว่า ดังนั้นถึงแม้ว่าผลลัพธ์ในทั้งสองกลุ่มจะยังไม่แตกต่างกัน ในการประยุกต์ใช้กับผู้ป่วย ผู้วิจัยแนะนำให้ใช้ให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วมากกว่า เนื่องจากสะดวก รวดเร็ว และความปลอดภัยไม่ต่างกัน

## สรุป

การรักษาภาวะโซเดียมในเลือดชนิดที่มีอาการรุนแรงด้วยการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วทำให้การเพิ่มของค่าโซเดียมในเลือดและการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัวใน 6 ชั่วโมงไม่ต่างจากการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ จากการวิเคราะห์เบื้องต้น ทั้งนี้อาจต้องรอผลสรุปหลังจากการศึกษาสิ้นสุด

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณคณาจารย์แผนกโรคไต แพทย์ประจำบ้าน ต่อยอดโรคไต แพทย์ประจำบ้านแผนกเวชศาสตร์ฉุกเฉินและแพทย์ประจำบ้านแผนกอายุรกรรม เจ้าหน้าที่แผนกโรคไต แพทย์ประจำบ้าน และพยาบาลกองอายุรกรรม กองอุบัติเหตุ โรงพยาบาลราชวิถีทุกท่านที่สนับสนุน

## เอกสารอ้างอิง

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3): G1-47.
2. Ayus JC, Krothapalli RK, Arief A I. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med.* 1987 Nov 5;317(19): 1190-5.
3. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000; 342(21):1581-9.
4. Sterns RH, Hix JK, Silver St. Treatment of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010; 19(5):493-8.
5. Ball SG, Iqbal Z. Diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol*

- Metab. 2016; 30(2):161-73.
6. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol.* 2009; 29(3):282-99.
  7. Hegazi MO, Nawara A. Prevention and treatment of the osmotic demyelination syndrome. *JSM Brain Sci.* 2016; 1:1004.
  8. Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, Niesen WD. Central pontine myelinolysis and osmotic demyelination syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2019; 116: 600–6.
  9. Bernard R. *Fundamentals of biostatistics.* 5<sup>th</sup>ed: Duxbury Press; 2000.
  10. Garrahy A, Dineen R, Hannon AM, Cuesta M, Tormey W, Sherlock M, et al. Continuous versus bolus infusion of hypertonic saline in the treatment of symptomatic hyponatremia caused by SIAD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(9):3595-602.
  11. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007; 356(20):2064-72.
  12. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-Associated Hyponatremia: Clinical Manifestations and Pathophysiology. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75(2): 256-64.
  13. Baek SH, Jo YH, Ahn S, Medina-Liabres K, Oh Y K, Lee J B, et al. Continuous Versus Bolus Infusion of Hypertonic Saline in the Treatment of Symptomatic Hyponatremia Caused by SIAD. *JAMA Intern Med.* 2021; 181(1):81-92.
  14. Sterns RH, Osmotic demyelination syndrome (ODS) and overly rapid correction of hyponatremia. In: Emmett M, Forman JP, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2021 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/osmotic-demyelination-syndrome-ods-and-overly-rapid-correction-of-hyponatremia#H1791857537>.
  15. Mozes B, Pines A, Werner D, Olchovsky D, Lieberman P, Frankl O. Thiazide-induced hyponatremia: an unusual neurologic course. *South Med J.* 1986; 79(5):629-31.