

อาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนในผู้สูงอายุ

จุฑามาศ ศรีพงษ์พันธุ์กุล พ.บ.*, ศิรสา เรืองฤทธิ์ชาญกุล พ.บ.**

บทคัดย่อ

ความชุกของอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนเพิ่มสูงขึ้นในผู้สูงอายุ คำนิยามของอาการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืน หมายถึง การที่ต้องตื่นขึ้นมาจากการนอนหลับเพื่อปัสสาวะอย่างน้อยหนึ่งครั้งในช่วงของการนอนหลับ อาการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนนำไปสู่การเพิ่มความเสี่ยงการพลัดตกหกล้ม กระดูกหัก เนื่องจากง่วงในเวลากลางวัน การรู้คิดบกพร่อง และการมีคุณภาพชีวิตที่ลดลง พยาธิสรีรวิทยาของอาการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนในผู้สูงอายุที่เกี่ยวข้องได้แก่ ความสามารถในการกักเก็บปัสสาวะของกระเพาะปัสสาวะลดลง การมีปริมาณปัสสาวะมากผิดปกติในช่วงเวลากลางคืน ร่างกายผลิตปัสสาวะออกมาปริมาณมาก และความผิดปกติของการนอนหลับ การจัดบันทึกการปัสสาวะ การซักประวัติและการตรวจร่างกายมีบทบาทสำคัญในการประเมินอาการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนเพื่อการวินิจฉัย ในแง่การรักษาอาการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนในกลุ่มประชากรผู้สูงอายุควรเริ่มจากการรักษาแบบไม่ใช้ยาก่อน ได้แก่ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและวิถีการดำเนินชีวิต การรักษาโดยใช้ยานั้นเลือกใช้ตามพยาธิสรีรวิทยาของอาการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืน เช่น แอนติมัสคารินิก (antimuscarinics), ยาปิดตัวรับแอลฟา (α 1-adrenoceptor blockers), ยากระตุ้นวาโซเพรสซิน (vasopressin agonists)

คำสำคัญ : อาการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืน, ผู้สูงอายุ, การมีปริมาณปัสสาวะมากผิดปกติในช่วงเวลากลางคืน, ความผิดปกติของการนอนหลับ

Nocturia in the Older Adults

Chuthamas Sripongpunkul M.D.*, Sirasa Ruangritchankul M.D.**

Abstract

The prevalence of nocturia has increased in older adults. The definition of nocturia is as one or more times of sleep interruption at night owing to voiding. The nocturia contributes to increased risk of falls and fractures because of daytime somnolence, cognitive impairment, reduced quality of life. The pathophysiology of nocturia in older adults involves age-related several factors including reduced bladder capacity, nocturnal polyuria, global polyuria and sleep disorder. Bladder diary, taking history and physical examination play major roles in nocturia assessment. In terms of treatment nocturia in geriatric population, non-pharmacological management including behavior and lifestyle modification should be started before the initiation of medications based on pathophysiology such as antimuscarinics, α 1-adrenoceptor blockers, vasopressin agonists.

Keywords : nocturia, older adults, nocturnal polyuria, sleep disorders

ผู้เขียนหลัก : ศิรสา เรืองฤทธิ์ชาญกุล

Corresponding author : Sirasa Ruangritchankul

*,** สาขาวิชาเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

*,** Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine,
Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

บทนำ

อาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน (nocturia) เป็นอาการที่พบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิง แต่จะพบบ่อยขึ้นในผู้สูงอายุ พบว่าความชุกของอาการปัสสาวะตอนกลางคืนตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 80.9 ที่อายุ 60-69 ปี และเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 85.5 ที่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป¹ ซึ่งอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนส่งผลกระทบต่อสุขภาพของผู้สูงอายุในหลาย ๆ ด้านเช่น ทำให้มีคุณภาพการนอนลดลง การนอนหลับไม่เพียงพอ ทำให้มีคุณภาพชีวิตลดลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการหกล้มและกระดูกหักจากการหกล้ม และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต²⁻⁴ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนในผู้สูงอายุมีหลายปัจจัยเช่น การเปลี่ยนแปลงของกระเพาะปัสสาวะในผู้สูงอายุ การเปลี่ยนแปลงวงจรการนอนของผู้สูงอายุ โรคหัวใจวายเรื้อรัง และโรคนอนกรน เป็นต้น กลไกการเกิดอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนแบ่งเป็น 4 กลไกหลัก ได้แก่ ความจุของปริมาตรกระเพาะปัสสาวะลดลง (reduced bladder capacity) การมีปริมาณปัสสาวะมากผิดปกติในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal polyuria) ร่างกายผลิตปัสสาวะออกมาปริมาณมาก (global polyuria) และความผิดปกติจากการนอนหลับ (sleep disorder) วิธีการวินิจฉัยที่ดีที่สุดคือการซักประวัติและตรวจร่างกาย รวมไปถึงการให้ผู้ป่วยจดบันทึกการปัสสาวะอย่างละเอียด ร่วมกับการส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการตามข้อบ่งชี้ การรักษาอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนในผู้สูงอายุควรเริ่มด้วยการรักษาแบบไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment) เป็นอย่างแรก ได้แก่ การปรับพฤติกรรม เช่น หลีกเลี่ยงการดื่มน้ำก่อนเข้านอน 6 ชั่วโมง หลีกเลี่ยงการดื่มเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนหรือแอลกอฮอล์ก่อนเข้านอน ยกขาสูงก่อนเข้านอน และถ้าหากอาการไม่ดีขึ้นหลังจากการรักษาแบบไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment) จึงเริ่มพิจารณาให้ยารักษาที่จำเพาะ (specific pharmacological treatment) ตามกลไกของอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนในผู้ป่วยรายนั้น ๆ

เนื่องจากอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนในผู้สูงอายุเป็นปัญหาที่วินิจฉัยและให้การรักษายากเพราะมักเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน ทำให้ผลการรักษามีความหลากหลายแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ดังนั้นบทความวิชาการฉบับนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวม ระบาดวิทยา พยาธิสรีรวิทยา สาเหตุ การประเมินและการรักษาอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนในผู้สูงอายุ เพื่อช่วยดูแลผู้สูงอายุให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

คำจำกัดความอาการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืน⁵ (the standardization of terminology in nocturia)

ปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืน หรือ nocturia (นิยามโดย International Continence Society; ICS) หมายถึง การที่ต้อง

ตื่นขึ้นมาจากการนอนหลับเพื่อปัสสาวะอย่างน้อยหนึ่งครั้งในช่วงของการนอนหลับ และหลังจากปัสสาวะแล้วจะต้องกลับไปนอนต่อ (โดยการนอนหลับนี้ให้หมายถึงช่วงเวลาที่เป็นการเข้านอนตามปกติของแต่ละบุคคล)⁶ โดยอาการปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนที่มักจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของบุคคลนั้น ๆ คือการที่ต้องตื่นมาปัสสาวะตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป³ สำหรับอาการปัสสาวะรดที่นอน (nocturnal enuresis) หมายถึง การที่ปัสสาวะรดในเวลากลางคืนขณะที่นอนหลับ ซึ่งไม่จัดเป็น nocturia เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้ตื่นขึ้นมาและไม่รู้สึกตัวในขณะที่มีการถ่ายปัสสาวะออกมา จึงจัดเป็นภาวะปัสสาวะเล็ดรด (urinary incontinence)⁷

nocturnal polyuria หมายถึง การมีปริมาณปัสสาวะมากผิดปกติเฉพาะในช่วงเวลากลางคืน โดยประเมินสัดส่วนของปริมาณปัสสาวะในเวลากลางคืน (โดยปกติคือช่วงเวลา 8 ชั่วโมงที่ผู้ป่วยใช้ในการนอน) ต่อปริมาณปัสสาวะทั้งหมดใน 24 ชั่วโมง (ซึ่งก็คือค่า nocturnal polyuria index, NPI) ปกติแล้ว NPI จะเพิ่มขึ้นตามอายุ โดย NPI ที่มากกว่า 20% ในวัยผู้ใหญ่และ NPI ที่มากกว่า 33% ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ถือได้ว่าเป็น nocturnal polyuria^{6,8}

ผลกระทบจากอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนในผู้สูงอายุ (the impact of nocturia on older adults)

จากการสำรวจในประเทศฟินแลนด์ พบว่า ผู้สูงอายุทั้งเพศชายและหญิง ที่มีปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป มีคะแนนคุณภาพชีวิตต่ำกว่าผู้ที่มีปัสสาวะตอนกลางคืนน้อยกว่า 2 ครั้ง³ นอกจากนี้พบว่าอาการที่ผู้สูงอายุต้องตื่นมาเข้าห้องน้ำในเวลากลางคืนเพิ่มความเสี่ยงต่อการหกล้ม 20% และเพิ่มความเสี่ยงของการมีกระดูกสะโพกหักจากการหกล้ม 32%⁴ นอกจากนี้พบว่าผู้ที่มีภาวะปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต 27%² สำหรับสาเหตุที่ทำให้ภาวะปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนในผู้สูงอายุเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิต อาจจะเป็นเพราะมีการรบกวนการนอนหลับของผู้สูงอายุโดยเฉพาะในช่วงเวลาครึ่งแรกของการนอน มีการศึกษาพบว่าภาวะปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนมักปลุกให้ผู้สูงอายุตื่นมาปัสสาวะครั้งแรกหลังจากเข้านอนไปแล้วประมาณ 1-3 ชั่วโมง^{9,10} ซึ่งตรงกับช่วงที่เข้าสู่ non-rapid-eye-movement (NREM) stage 3-4 หรือเรียกว่า Slow wave sleep ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ผู้สูงอายุจะหลับได้ลึกที่สุด ร่างกายผ่อนคลายที่สุด ความดันโลหิตจะต่ำลง หัวใจเต้นช้าลง และมีบทบาทในเรื่อง glucose homeostasis ดังนั้นการนอนหลับที่ไม่ถึง NREM stage 3-4 เป็นเวลาติดกันหลายวัน จะส่งผลให้เกิดภาวะเมแทบอลิกซินโดรม (metabolic syndrome) และภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistant) ได้¹¹⁻¹³ และถ้าหากผู้สูงอายุตื่น

มาบัสสภาวะหลาย ๆ ครั้งต่อคืนจะทำให้ประสิทธิภาพของการนอนหลับ (sleep efficiency) ลดลง จากการศึกษาพบว่าผู้ที่มีประสิทธิภาพของการนอนหลับ (sleep efficiency) น้อยกว่า 80% จะมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 1.93 เท่า¹⁴

ข้อมูลทางระบาดวิทยา (epidemiology)

ความชุกของอาการบัสสภาวะบ่อยตอนกลางคืนพบมากขึ้นเมื่อมีอายุมากขึ้น^{1,15} พบว่าความชุกของอาการบัสสภาวะตอนกลางคืนตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 11-35 และร้อยละ 20-44 ในเพศชายและเพศหญิงที่อายุ 20-40 ปีตามลำดับ ขณะที่ผู้สูงอายุที่อายุ 60-69 ปี มีความชุกของอาการบัสสภาวะตอนกลางคืนตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป ร้อยละ 80.9 และเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 85.5 ที่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป¹ จากการสำรวจในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี 2019 พบว่าผู้สูงอายุที่มีจำนวนบัสสภาวะตอนกลางคืนตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 51.5 และร้อยละ 45 ในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ¹⁶

กายวิภาคและสรีรวิทยาของการบัสสภาวะ^{17,18} (anatomy and physiology of urination)

การบัสสภาวะปกติประกอบด้วยการทำงานที่สัมพันธ์กันของระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทส่วนปลาย กระเพาะบัสสภาวะ (urinary bladder) และช่องทางออกของบัสสภาวะ

(bladder outlet) ได้แก่ bladder neck, urethra และ urethral sphincter ระบบประสาทส่วนกลางที่ควบคุมการบัสสภาวะ ประกอบด้วย สมองและไขสันหลัง โดยสมองส่วนที่ควบคุมการบัสสภาวะอยู่ที่ frontal lobe, pontine micturition center และไขสันหลังระดับ lumbar และ sacral ขณะที่ระบบประสาทส่วนปลาย ประกอบด้วย somatic และ autonomic nervous system (sympathetic และ parasympathetic) มีการเชื่อมต่อกันระหว่าง sympathetic อยู่ที่ T11-L2 กับ hypogastric nerve เพื่อควบคุมบริเวณฐานของกระเพาะบัสสภาวะ (bladder neck) และ urethra ในส่วน parasympathetic อยู่ที่ S2-S4 เชื่อมต่อกับ pelvic nerve เพื่อควบคุมบริเวณกล้ามเนื้อกระเพาะบัสสภาวะ (detrusor muscle) ระบบประสาท somatic รับสัญญาณมาจาก S2-S4 เชื่อมต่อกับ pudendal nerve ไปควบคุม external urethral sphincter ซึ่งเป็นการควบคุมภายใต้อำนาจจิตใจ โดยพบว่าระบบประสาท parasympathetic พบได้เท่า ๆ กันทั้ง 2 เพศ ในขณะที่ระบบประสาท sympathetic จะพบที่ bladder neck ของเพศชายมากกว่าเพศหญิง¹⁹ สารสื่อประสาทที่สำคัญดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สารสื่อประสาทที่สำคัญ (neurotransmitters)

ระบบประสาท	สารสื่อประสาท	ตัวรับสารสื่อประสาท	ผลที่เกิดขึ้น
Sympathetic	Norepinephrine (NE)	β 3 adrenergic receptor	Bladder smooth muscle relaxation (storage phase)
		α 1 adrenergic receptor	Urethral smooth muscle contraction, internal sphincter contraction (storage phase)
Parasympathetic	Acetylcholine (ACh)	M3 muscarinic receptor	Bladder smooth muscle contraction (voiding phase)
Somatic	Acetylcholine (ACh)	Nicotinic receptor	External sphincter contraction (storage phase)

กระบวนการบัสสภาวะแบ่งออกเป็น 2 ส่วน

1) การกักเก็บบัสสภาวะ (filling phase หรือ storage phase) เกิดในขณะกระเพาะบัสสภาวะว่าง (empty bladder) จะส่งกระแสประสาทผ่าน pelvic nerve (afferent pathway) ไปยังสมองส่วน prefrontal cortex และส่งสัญญาณไปยัง pontine storage center (efferent pathway) หลังจากนั้นกระแสประสาทจะส่งผ่าน sympathetic nervous system และ parasympathetic nervous system ดังนี้

1.1) ไปยับยั้ง parasympathetic nervous system ผ่าน spinal cord ระดับ S2-S4 กระจายไปตามเส้น

ประสาท pelvic nerve ไปยับยั้งการออกฤทธิ์ที่ detrusor muscle เพื่อให้ลดการหดตัวของ detrusor muscles ทำให้กระเพาะบัสสภาวะขยายตัว กักเก็บบัสสภาวะ

1.2) กระตุ้น sympathetic nervous system ผ่าน spinal cord ระดับ T11-L2 กระจายไปทาง hypogastric nerve เพื่อไปกระตุ้น beta3-adrenergic receptor ที่ detrusor muscles ผ่านสารสื่อประสาท noradrenaline เพื่อยับยั้งการหดตัวของ detrusor muscle นอกจากนี้ยังไปออกฤทธิ์กระตุ้น alpha 1 adrenergic receptor ที่ internal sphincter muscle เพื่อกระตุ้นการหดตัวของ intrinsic sphincter muscle ไม่ให้บัสสภาวะออกมา

1.3) การไปกระตุ้น nicotinic receptor ที่ extrinsic sphincter muscle ด้วยสารสื่อประสาท acetylcholine ผ่าน pudendal nerve เพื่อกระตุ้นให้ extrinsic sphincter muscle หดตัว ไม่ให้ปัสสาวะออกมา

2) ระยะขับปัสสาวะออก (emptying phase หรือ voiding phase) เกิดขึ้นเมื่อมีปริมาตรปัสสาวะตั้งแต่ 300-400 มิลลิลิตรขึ้นไป แรงดันของปัสสาวะที่กระทำต่อผนังของกระเพาะปัสสาวะจะเป็นตัวกระตุ้น stretch receptor ส่งกระแสประสาทผ่าน pelvic nerve (afferent pathway) ไปยัง prefrontal cortex จากนั้นส่งกระแสประสาทไปยัง midbrain periaqueductal gray (PAG) และ pontine micturition center (efferent pathway) หลังจากนั้น กระแสประสาทจะส่งผ่าน sympathetic nervous system และ parasympathetic nervous system ดังนี้

2.1) กระตุ้น parasympathetic nervous system ผ่าน spinal cord ระดับ S2-S4 กระจายไปตามเส้นประสาท pelvic nerve เพื่อกระตุ้น M3-muscarinic receptor ผ่านสารสื่อประสาท acetylcholine ที่ detrusor muscle เพื่อให้ detrusor muscle หดตัว และบีบปัสสาวะออกมา

2.2) ยับยั้ง sympathetic nervous system ผ่าน spinal cord ระดับ T11-L2 ผ่านไปยังเส้นประสาท hypogastric nerve ทำให้ไม่เกิดการยับยั้งการหดตัวของ detrusor muscle แต่ยับยั้งการหดตัวของ intrinsic sphincter muscle ทำให้ปัสสาวะไหลออกมา

2.3) ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ acetylcholine ที่ nicotinic receptor บริเวณ extrinsic sphincter muscle ทำให้ extrinsic sphincter เปิดออกช่วยในการขับปัสสาวะ

การเปลี่ยนแปลงตามอายุที่ส่งผลต่ออาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน (age-related changes contribute to nocturia)^{20,21}

1) การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทส่วนกลาง (age-related changes in the central nervous system) พบว่าในผู้สูงอายุมีการทำงานของสมองส่วนที่ควบคุมการขับปัสสาวะลดลง (prefrontal cortex) ส่งผลให้กระเพาะปัสสาวะบีบตัวเร็วขึ้น และมีการกระตุ้นสมองส่วนที่รับความรู้สึกจากกระเพาะปัสสาวะไวขึ้น (supplementary motor area; SMA และ dorsal anterior cingulate cortex; dACC) ด้วยปริมาตรปัสสาวะในกระเพาะปัสสาวะเพียงเล็กน้อย ทำให้มีความรู้สึกอยากปัสสาวะเร็วขึ้น²²

2) การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน (age-related changes in hormone production)

ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงการหลั่งฮอร์โมนแอนติไดยูเรติก

(antidiuretic hormone; ADH) ในภาวะปกติร่างกายจะมีการหลั่ง ADH เป็นแบบ diurnal โดยระดับ ADH จะสูงที่สุดตอนเย็น²³ เพื่อลดการผลิตปัสสาวะในตอนกลางคืน แต่ในผู้สูงอายุจะมีระดับ ADH ลดลง^{24,25} ส่งผลให้มีการผลิตปัสสาวะมากขึ้นในตอนกลางคืน²⁶

พบว่าในผู้สูงอายุมีการเพิ่มขึ้นของ atrial natriuretic peptide (ANP) ซึ่งสร้างจาก atrial myocytes โดยถูกกระตุ้นจากภาวะ atrial distension พบในภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) โรคนอนกรน (obstructive sleep apnea) การทำงานของ ANP ส่งผลให้ร่างกายขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ (salt diuresis or natriuretic) และทำให้มีการขับน้ำออกทางปัสสาวะ (water diuresis) ตามมาด้วย

ในผู้สูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนเพศ (sex hormones) พบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) และแอนโดรเจน (androgen) มีผลต่อการทำงานของระบบ renin-angiotensin-aldosterone ดังนั้นในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน (menopause) และผู้ชายวัยทอง (andropause) จะมีการดูดกลับโซเดียมลดลงและเกิด salt diuresis จากการที่กลไก renin-angiotensin-aldosterone system ทำงานลดลง^{27,28}

3) การเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต (age-related changes in the kidneys)

พบว่าในผู้สูงอายุมีการลดลงของ renal concentrating ability ส่งผลให้มีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้นได้ทั้งวัน นั่นแปลว่าอาจทำให้มีปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนได้²⁹

4) การเปลี่ยนแปลงจังหวะรอบวันของการผลิตปัสสาวะ (age-related changes in circadian rhythm of urine production)

ภาวะปกติร่างกายมนุษย์มีการสร้างปัสสาวะเป็น 2 ช่วง คือ ช่วงกลางวัน และช่วงกลางคืน โดยปกติที่อายุ 5 ปี จะไม่มีการตื่นมาปัสสาวะตอนกลางคืนเนื่องจากมีฮอร์โมน ADH ที่ผลิตออกมาตอนกลางคืน ขณะที่วัยผู้ใหญ่จะมีปริมาตรปัสสาวะที่ผลิตตอนกลางคืนน้อยกว่า 25% ของตอนกลางวัน แต่หลังจากอายุ 60 ปีขึ้นไป จะเกิดการเปลี่ยนแปลงโดยมีการผลิตปัสสาวะตอนกลางคืนมากขึ้นและเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ตามอายุที่มากขึ้นจนอัตราส่วนของปริมาตรปัสสาวะตอนกลางวันต่อปริมาตรปัสสาวะตอนกลางคืนอาจจะเท่ากัน โดยที่ปริมาตรปัสสาวะทั้งหมดใน 24 ชั่วโมงไม่ได้เปลี่ยนแปลงตามอายุ

5) การเปลี่ยนแปลงของทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (age-related changes in lower urinary tract)

ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างระดับเซลล์ของกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะมีการสร้างคอลลาเจนมากขึ้นระหว่างเซลล์กล้ามเนื้อทำให้ผู้สูงอายุมีความจุของกระเพาะปัสสาวะลดลง

และมีอาการ detrusor irritability และ overactivity ได้ และการเปลี่ยนแปลงของต่อมลูกหมากในเพศชาย ส่งผลให้ผู้สูงอายุมีปริมาณปัสสาวะค้างในกระเพาะปัสสาวะมากขึ้น และความสามารถในการกักเก็บน้ำปัสสาวะลดลง

6) การเปลี่ยนแปลงวงจรการนอน³⁰ (age-related changes in sleep)

ผู้สูงอายุมีวงจรการนอนเปลี่ยนแปลงไป ทำให้มีปัญหาเรื่องนอนไม่หลับ บางคนอาจมีภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ (sleep apnea) หรือมีอาการขาอยู่ไม่สุข (restless leg syndrome) พบว่าในผู้สูงอายุมีการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาตั้งแต่เข้านอนจนถึงเริ่มหลับ (sleep latency) การตื่นในช่วงเวลาการนอนหลับ (WASO: wake after sleep onset) ระยะหลับตื้น (NREM 1 และ 2) การนอนกลางวัน และมีการลดลงของสัดส่วนของระยะหลับลึก (NREM 3) ประสิทธิภาพของการนอนหลับ (sleep efficiency) เมื่อผู้สูงอายุมีปัญหาการนอนไม่หลับก็จะลุกขึ้นมาปัสสาวะทั้ง ๆ ที่อาจจะไม่ได้ปวดปัสสาวะ แต่ก็ถือว่าเป็นอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนด้วย

พยาธิสรีรวิทยาและสาเหตุของอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนในผู้สูงอายุ (pathophysiology and etiology of nocturia in older adults)

เราสามารถแบ่งกลไกของการเกิด nocturia ได้เป็น 5 กลไก ดังนี้

1) ความสามารถในการกักเก็บปัสสาวะของกระเพาะปัสสาวะลดลง (reduced bladder capacity)

หมายถึงกระเพาะปัสสาวะกักเก็บปัสสาวะได้น้อยกว่า 200 มิลลิลิตร โดยดูจากปริมาตรปัสสาวะจากครั้งที่ได้มากที่สุดของวัน (24 hours urine volume) หรือ ของช่วงกลางคืน (nocturnal urine volume) เป็นผลมาจากความผิดปกติของโครงสร้างกระเพาะปัสสาวะทำให้ปริมาตรความจุของกระเพาะปัสสาวะลดลง (anatomical capacity) หรือการทำงานของกระเพาะปัสสาวะบกพร่องไป (functional capacity) ซึ่งสาเหตุที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ ได้แก่ ภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวเกิน (overactive bladder; OAB) จากการเปลี่ยนแปลงตามอายุของกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะ กระเพาะปัสสาวะทำงานผิดปกติจากระบบประสาท (neurogenic bladder) และภาวะอุดกั้นทางออกของกระเพาะปัสสาวะ (bladder outlet obstruction; BOO) จากต่อมลูกหมากโต และจากสาเหตุอื่น ๆ

2) ร่างกายผลิตปัสสาวะออกมาปริมาณมาก (global polyuria or 24-h polyuria)

หมายถึง การมีปริมาตรปัสสาวะมากกว่า 40 มิลลิลิตร ต่อหน้าหนักตัวเป็นกิโลกรัม ใน 24 ชั่วโมง สามารถพบได้ในผู้ที่ เป็นโรคเบาหวาน เบาเจ็ด การดื่มน้ำปริมาณมาก มีภาวะ

แคลเซียมสูงผิดปกติ การใช้ยาบางชนิด เช่น diuretics, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), calcium channel blockers (CCBs), hypervitaminosis A และ hypervitaminosis D

3) การมีปริมาณปัสสาวะมากผิดปกติในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal polyuria; NP)

หมายถึง การมีปริมาตรปัสสาวะมากผิดปกติเฉพาะในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal urine volume; NUV) ซึ่งหมายถึง ปริมาตรปัสสาวะหลังตื่นนอนตอนเช้าด้วย โดยทั่วไป NUV จะเพิ่มขึ้น เมื่อมีอายุมากขึ้น แต่จะไม่มากเกิน 20% หรือ 33% ของปริมาตรปัสสาวะทั้งหมดใน 24 ชั่วโมง (total urine volume; TUV) ในผู้ที่อายุ น้อยกว่า 65 ปี และอายุมากกว่า 65 ปี ตามลำดับ สัดส่วนนี้เรียกว่า nocturnal polyuria index (NPI) ซึ่งสามารถคำนวณได้จากการจดบันทึกการปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (24-h frequency-volume chart; 24-h FVC) ดังนี้

$$NPI = NUV/TUV$$

(* ถ้าผู้สูงอายุมี NPI > 0.33 หมายถึง ผู้ป่วยมี nocturnal polyuria)

นอกจากนี้ NPI ยังขึ้นกับระยะเวลาการนอนหลับของผู้ป่วย ซึ่งระยะเวลาในการนอนหลับในการนำมาคิดไม่ควรเกิน 8 ชั่วโมง สาเหตุของภาวะการมีปริมาตรปัสสาวะมากในช่วงเวลากลางคืน ได้แก่

3.1) ภาวะที่ทำให้เกิดแขนขาบวม (peripheral edema) เช่น ภาวะหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรัง (chronic venous insufficiency) ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) ยาสเตียรอยด์ ยา thiazolidinedione เป็นต้น

3.2) ภาวะที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการหลั่งฮอร์โมนแอนติไดยูเรติก (antidiuretic hormone) เช่น การเปลี่ยนแปลงตามอายุ (age-related changes) โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis)

3.3) ภาวะที่ทำให้มีการหลั่ง atrial natriuretic peptide มากขึ้นตอนกลางคืน เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) โรคนอนกรน (obstructive sleep apnea) ภาวะความดันโลหิตสูงเฉพาะตอนกลางคืน (nocturnal hypertension or non-dipper hypertension)

3.4) สาเหตุอื่น ๆ เช่น การดื่มน้ำมากก่อนเข้านอน รับประทานยาขับปัสสาวะก่อนเข้านอน

4) ความผิดปกติของการนอนหลับ (sleep disorders) ผู้ที่มีปัญหาเกี่ยวกับการนอน ทั้งจาก primary sleep disorders เช่น โรคนอนไม่หลับ (insomnia), โรคขาไม่อยู่สุข (restless legs syndrome; RLS) โรคขากระตุกขณะหลับ

(periodic limb movement disorder; PLMD) หรือ secondary sleep disorders เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) โรคนอนกรน (obstructive sleep apnea) โรคซึมเศร้า (depression) ภาวะวิตกกังวล (anxiety) และผลข้างเคียงจากยา เช่น antidepressants, beta-blockers, corticosteroids, theophylline³¹ ปัจจัยเหล่านี้เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยตื่นขึ้นมาหลายครั้งตอนกลางคืน และเมื่อตื่นขึ้นมามีผู้ป่วยก็จะลุกไปปัสสาวะหรือที่เรียกว่า convenience voids แต่ผู้ป่วยไม่ได้ตื่นขึ้นมาเพราะปวดปัสสาวะ

5) Mixed etiology

เป็นปกติที่พบบ่อยว่า ในผู้สูงอายุมักจะมี multiple pathologies เสมอ ดังนั้นกลไกการเกิด nocturia ในผู้สูงอายุจึงอาจเกิดจากหลายกลไกดังที่กล่าวข้างต้น มารวมกัน ดังนั้นต้องคำนึงถึงปัจจัยนี้ด้วย ผลการรักษาจึงจะออกมาน่าพึงพอใจ³²

แนวทางการตรวจเพื่อการวินิจฉัย (diagnostic approach)

(แสดงในตารางที่ 2)

Nocturia เป็นอาการที่อาจเกิดจากปัจจัยจำนวนมาก ดังนั้นการรักษาอาการ nocturia ต้องเข้าใจสาเหตุที่แท้จริง การประเมินผู้ป่วย nocturia มีการกำหนดไว้อย่างชัดเจนในประชากรทั่วไป แต่มีคำแนะนำที่เปลี่ยนแปลงเล็กน้อยสำหรับผู้สูงอายุ ดังต่อไปนี้

1) การประเมินเริ่มต้นด้วยการซักประวัติอย่างละเอียด และการตรวจร่างกาย ได้แก่

- Nocturia symptoms เช่น คุณต้องตื่นมาปัสสาวะตอนกลางคืนกี่ครั้งนับตั้งแต่นอนหลับแล้วถึงตื่นนอนในตอนเช้า คุณรู้สึกว่าการนี้เป็นปัญหาหรือไม่ ถามคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการปัสสาวะในเวลากลางคืน คุณเคยหกล้มในขณะที่ลุกขึ้นมามีปัสสาวะตอนกลางคืนหรือไม่ คุณเคยรับประทานยาเพื่อลดอาการปัสสาวะตอนกลางคืนหรือไม่

- การซักประวัติอาการ lower urinary tract symptoms (LUTS) อื่น ๆ ที่อาจมีส่วนร่วมได้ เช่น บ่อยแค่ไหนที่คุณรู้สึกปวดปัสสาวะอย่างทันทีทันใดไม่สามารถกลั้นไว้ได้ บ่อยแค่ไหนที่คุณมีปัสสาวะเล็ดราดในขณะที่คุณรู้สึกปวดปัสสาวะอย่างทันทีทันใด และอาจพิจารณาให้ผู้ผู้ป่วยทำแบบสอบถามเพื่อประเมินความรุนแรงของภาวะ LUTS เช่น The International Prostate Symptom Score (IPSS score)

- การซักประวัติเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในขณะที่มีอาการ วันที่เริ่มใช้ยา การเปลี่ยนแปลงการใช้ยา ชนิดยา ขนาดและเวลาที่รับประทานยา เนื่องจากยาบางชนิดอาจมีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการปัสสาวะมากในเวลากลางคืนได้ เช่น diuretics, SSRIs เป็นต้น (แสดงในตารางที่ 3)

- ซักประวัติเกี่ยวกับการดื่มน้ำ การดื่มน้ำแอลกอฮอล์ ชา และกาแฟ ทั้งปริมาณและช่วงเวลาการดื่มน้ำ

- การซักประวัติและตรวจร่างกายเพื่อหาโรคที่อาจเป็นสาเหตุของการปัสสาวะมากในเวลากลางคืนได้ เช่น โรคหัวใจวายเรื้อรัง โรคเบาหวาน โรคนอนกรน ภาวะซึมเศร้า และอาการปวดเรื้อรัง

- การประเมินเกี่ยวกับระยะเวลาและคุณภาพของการนอนหลับ เพื่อการวินิจฉัยแยกสาเหตุที่อาจเป็นจากการนอนที่ผิดปกติ

- การตรวจร่างกาย วัด orthostatic vital signs ประเมิน volume status ประเมินแขน-ขาบวม คลำหน้าท้องเพื่อตรวจกระเพาะปัสสาวะ อาจจะทำ digital rectal examination เพื่อประเมินต่อมลูกหมาก รวมถึงประเมินภาวะท้องผูกและ anal sphincter tone ได้ด้วย รวมถึงการตรวจภายใน (pelvic examination) เพื่อหา pelvic organ prolapse

2) ตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม เช่น urinalysis, postvoid residual urine volume, renal function, electrolytes, calcium, glucose

3) การจดบันทึกการปัสสาวะ (bladder diary or frequency-volume chart; FVC) คือ การให้ผู้ผู้ป่วยบันทึกจำนวนครั้งที่ดื่มน้ำและปริมาณน้ำที่ดื่มในแต่ละช่วงเวลา ร่วมกับบันทึกจำนวนครั้งและปริมาณปัสสาวะที่ปัสสาวะออกมาในแต่ละช่วงเวลา โดยทั่วไปแนะนำให้จดบันทึกเป็นเวลา 3 วัน ยกเว้นกรณีผู้ป่วยสมองเสื่อมอาจจะใช้ช่วงเวลาบันทึกที่สั้นลง เช่น บันทึกเฉพาะเวลากลางคืนซึ่งในกรณีนี้จำเป็นต้องแน่ใจก่อนว่า ผู้ป่วยมีอาการตอนกลางคืนเท่านั้น³³ ข้อมูลที่ได้จากการจดบันทึกปัสสาวะ 24 ชั่วโมง จะแปลงออกมาเป็นพารามิเตอร์ต่าง ๆ (ตารางที่ 4) ทำให้สามารถบอกกลไกการเกิดอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนได้ ซึ่งได้แก่ reduced bladder capacity, 24-hr polyuria หรือ nocturnal polyuria (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 2 แนวทางการวินิจฉัย

การซักประวัติ	การตรวจร่างกาย	การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ
<p>ประวัติของอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน</p> <ul style="list-style-type: none"> • คุณต้องตื่นมาปัสสาวะตอนกลางคืนกี่ครั้งนับตั้งแต่นอนหลับแล้วถึงตื่นนอนในตอนเช้า • คุณรู้สึกว่าอาการนี้เป็นปัญหาหรือไม่ • คุณเคยหกล้มในขณะที่ลุกขึ้นมามีปัสสาวะตอนกลางคืนหรือไม่ • คุณเคยรับประทานยาเพื่อลดอาการปัสสาวะตอนกลางคืนหรือไม่ <p>ประวัติของกลุ่มอาการระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง</p> <ul style="list-style-type: none"> • บ่อยแค่ไหนที่คุณรู้สึกปวดปัสสาวะอย่างทันทีทันใดไม่สามารถกลั้นไว้ได้ • บ่อยแค่ไหนที่คุณมีปัสสาวะเล็ดราดในขณะที่คุณรู้สึกปวดปัสสาวะอย่างทันทีทันใด <p>ประวัติการใช้ยา</p> <ul style="list-style-type: none"> • ชนิดของยาที่ใช้ในปัจจุบัน • วันที่เริ่มใช้ยา วันที่มีการเปลี่ยนแปลงยา • ขนาดยาและเวลาที่รับประทานยา • ประวัติการดื่ม น้ำ เครื่องดื่มกาแฟ ชา แอลกอฮอล์ • โรคประจำตัว <p>ประวัติการนอน</p> <ul style="list-style-type: none"> • คุณภาพการนอนหลับ • ระยะเวลาการนอน 	<ul style="list-style-type: none"> • Orthostatic hypotension • Peripheral edema • Bladder palpation • Digital rectal examination • Anal sphincter tone • Vaginal examination 	<ul style="list-style-type: none"> • Urinalysis • Postvoid residual urine volumes • Renal function • Electrolytes • Calcium • Glucose

ตารางที่ 3 ยาที่ทำให้เกิดอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน

ออกฤทธิ์เพิ่มปัสสาวะ	ออกฤทธิ์ให้นอนไม่หลับและกระตุ้นประสาทส่วนกลาง	ออกฤทธิ์โดยตรงที่ทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง
• Diuretics	• Methylphenidate	• Ketamine
• Selective serotonin reuptake inhibitors	• Alpha-blockers	• Cyclophosphamide
• Calcium channel blocker	• Beta-blockers	
• Tetracycline	• Methyldopa	
• Lithium	• Albuterol	
	• Theophylline	
	• Corticosteroids	
	• Selective serotonin reuptake inhibitors	
	• Dopaminergic agonists (carbidopa)	

ตารางที่ 4 คำจำกัดความของค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการจัดบันทึกปัสสาวะ (Frequency-Volume Chart)

ค่าพารามิเตอร์	คำอธิบาย	หมายเหตุ
Total urine volume (TUV)	ปริมาณปัสสาวะทั้งหมดใน 24 ชั่วโมง	เพิ่มขึ้นตามอายุจนถึงอายุ 60 ปี จากนั้นลดลง
Nocturnal urine volume (NUV)	ปริมาณปัสสาวะตั้งแต่นอนหลับไป รวมถึงปริมาณปัสสาวะครั้งแรกในตอนเช้าหลังตื่นนอน	เพิ่มขึ้นตามอายุ
Maximum voided volume (MVV)	ปริมาณปัสสาวะจากครั้งที่ได้มากที่สุด ซึ่งนำไปเปรียบเสมือนเป็นความจุของกระเพาะปัสสาวะ (bladder capacity)	ลดลงเมื่ออายุมากขึ้น
Nocturia index (NI)	ปริมาณปัสสาวะที่ผลิตตอนกลางคืนมากกว่าหรือน้อยกว่าปริมาตรความจุสูงสุดของกระเพาะปัสสาวะ	$NI = NUV/MVV$ ถ้า $NI > 1$ ถือว่าปริมาณปัสสาวะในเวลากลางคืน มากกว่าความจุของกระเพาะปัสสาวะ (bladder capacity)
Nocturnal polyuria index (NPI)	ปริมาณปัสสาวะที่ผลิตตอนกลางคืนมาก เทียบกับปริมาณปัสสาวะทั้งหมดใน 24 ชั่วโมง	$NPI = NUV/TUV$ ถ้า $NPI > 0.33$ ถือว่ามี Nocturnal polyuria
Nocturnal bladder capacity index (NBCI)	ปริมาตรความจุของกระเพาะปัสสาวะตอนกลางคืน มากกว่าหรือน้อยกว่าปริมาตรความจุสูงสุดของกระเพาะปัสสาวะ	$NBCI = ANV-PNV$ ถ้า $NBCI > 0$ ถือว่าผู้ป่วยมีปริมาตรความจุของกระเพาะปัสสาวะในเวลากลางคืนน้อยกว่าความจุของกระเพาะปัสสาวะ (MVV)
Actual number of nightly voids (ANV)	จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยตื่นมาปัสสาวะ ตั้งแต่เข้านอนไปแล้ว จนถึงตื่นนอนตอนเช้า โดยไม่นับรวมครั้งที่ตื่นนอนตอนเช้า	
Predicted number of nightly voids (PNV)	ค่าที่ได้จากการคำนวณ ใช้สำหรับคำนวณ NBCI	$PNV = NI - 1$

ตารางที่ 5 การแปลผลจากการจัดบันทึกปัสสาวะ (Frequency-Volume Chart)

กลไกการเกิด nocturia	ผลจาก Frequency-Volume Chart	Underlying medical conditions
24-hours polyuria	Total urine volume > 40 mL/kg	Primary polydipsia Diabetic insipidus Diabetic mellitus
Nocturnal polyuria (NP)	$NPI > 33\%$ in those aged 65 years and older	Excessive nighttime fluid intake Peripheral edema Obstructive sleep apnea Diabetic mellitus Congestive heart failure
Reduced global or nocturnal bladder capacity	Overall: $MVV < 200$ Nocturnal: $NBCI > 0$ or nocturnal $MVV < 200$	Ureteral, bladder calculi Pharmacologic agents Anxiety disorders Cancer of bladder, prostate, or urethra Neurogenic bladder Nocturnal detrusor overactivity Benign prostate hypertrophy

NPI; nocturnal polyuria index, MVV; maximal voided volume, NBCI; nocturnal bladder capacity index

การรักษาอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนในผู้สูงอายุ (management of nocturia in older adults)

เป้าหมายของการรักษาคือ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุดเท่าที่จะทำได้ โดยผู้ป่วยตื่นมาปัสสาวะน้อยกว่าสองครั้งต่อคืนและมีช่วงการนอนหลับมากขึ้น อยู่ในระดับที่ผู้ป่วยพึงพอใจเนื่องจากสาเหตุของการเกิดภาวะปัสสาวะบ่อยในเวลากลางคืนมีหลายอย่าง ดังนั้นแนวทางการรักษาจึงขึ้นอยู่กับสาเหตุนั้น ๆ โดยจะเริ่มจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและวิธีการดำเนินชีวิตก่อน ถ้าหากไม่ดีขึ้นจึงพิจารณาใช้ยาต่อไป

1) การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและวิธีการดำเนินชีวิต (behavior and lifestyle modifications)³⁴

ควรทำเป็นอย่างแรกก่อนที่จะเริ่มการใช้ยา เพราะเป็นวิธีการรักษาที่ประหยัดและปลอดภัยที่สุด ในบางกรณีสามารถทำได้ง่าย ๆ ไม่ยุ่งยาก อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมต่ออาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนในกลุ่มผู้สูงอายุที่มีภาวะเปราะบาง ดังนั้น ข้อเสนอแนะต่อไปนี้จึงเป็นการอ้างอิงมาจากกลุ่มประชากรผู้สูงอายุที่ค่อนข้างแข็งแรงพร้อมกับพิจารณาด้วยเหตุผลว่าไม่น่าจะเป็นอันตรายหากนำไปใช้กับผู้สูงอายุที่มีภาวะเปราะบางและโรคประจำตัว

เป็นที่ทราบกันว่าภาวะขาบวม (peripheral edema) ในผู้สูงอายุมีความสัมพันธ์กับ nocturnal polyuria (NP) ซึ่งเกิดจากการกระจายตัวกลับ (redistribution) ของน้ำจากช่องว่างระหว่างเซลล์ (interstitial space) ของขา เข้าสู่หลอดเลือด ซึ่งมักจะเกิดขึ้นในเวลากลางคืน จากแนวคิดนี้จึงมีคำแนะนำว่าควรใส่ถุงน่อง (compression stocking) ตลอดในเวลากลางวัน และยกขาสูงหลาย ๆ ชั่วโมงก่อนเข้านอน³⁵ พบว่าการกระจายตัวกลับของน้ำจากช่องว่างระหว่างเซลล์ในขณะที่เปลี่ยนท่าจากยืนเป็นนอนหงาย จะเกิดขึ้นภายใน 30-60 นาที ดังนั้นการยกขาสูง 30-60 นาทีในตอนเย็นน่าจะเป็นวิธีรักษาที่สมเหตุสมผล และปรับตามความเหมาะสมของผู้ป่วย

การจัดการการดื่มน้ำ ได้แก่ เรื่องการกระจายเวลาดื่มน้ำ หลีกเลี่ยงการดื่มน้ำก่อนเข้านอน 3-4 ชั่วโมง และจำกัดปริมาณน้ำต่อวัน พบว่าผู้ป่วยที่มี nocturnal polyuria ที่มีสาเหตุจากการดื่มน้ำปริมาณมาก หลังจากให้จำกัดปริมาณน้ำดื่มต่อวัน โดยจำกัดปริมาณน้ำดื่ม เท่ากับปริมาณน้ำที่ทำให้ปริมาณปัสสาวะออกน้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม (โดยคำนวณจาก ปริมาณปัสสาวะทั้งวันหารด้วยน้ำหนักตัว) และให้ผู้ป่วยดื่มน้ำได้เมื่อรู้สึกกระหายน้ำ ทำให้ผู้ป่วยมีจำนวนครั้งที่ปัสสาวะตอนกลางคืนลดลง 1 ครั้งต่อคืน³⁶

ในผู้ป่วยที่มีอาการกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวเกินร่วมกับอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน การบริหารกล้ามเนื้อ

อุ้งเชิงกราน หรือที่รู้จักในชื่อว่า Kegel exercises โดยการสอนให้ผู้ป่วยผ่อนคลายกล้ามเนื้อหน้าท้อง และขมิบก้น 2-10 วินาที จากนั้นปล่อยสบาย ๆ 2-10 วินาที ทำ 45 ครั้งต่อวัน 3 วันต่อสัปดาห์ อาจแนะนำให้แบ่งทำ 3 เซตต่อวัน เซตละ 15 ครั้ง และแนะนำให้ค่อย ๆ เพิ่มระยะเวลาในการขมิบก้น พบว่าการออกกำลังกายนี้ ร่วมกับการฝึกกล้ามเนื้อปัสสาวะเมื่อรู้สึกปวดปัสสาวะ และให้ลุกไปปัสสาวะในตอนกลางคืนเมื่อตื่นขึ้นมาแล้วด้วยสาเหตุอื่น ๆ จะช่วยเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานและลดอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนได้

พบว่าการให้ความรู้ด้านสุขอนามัยในการนอน (brief behavioral treatment of insomnia; BBTI) ในผู้สูงอายุที่มีปัญหาอนไมหลับเรื้อรังร่วมกับอาการปัสสาวะตอนกลางคืน ตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป ช่วยรักษาปัญหาอนไมหลับเรื้อรัง ร่วมกับมีอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนได้³⁷

การจำกัดปริมาณเกลือในอาหารที่รับประทาน ทำให้จำนวนครั้งที่ตื่นมาปัสสาวะตอนกลางคืนลดลง³⁸ ถึงแม้ว่าการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกจะไม่มาก แต่การจำกัดเกลือก็ส่งผลให้ผู้ป่วยเป็นโรคหัวใจวายหรือโรคท้องมานมีอาการดีขึ้นด้วย แต่ไม่ควรแนะนำในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension)

นอกจากนี้แพทย์ผู้ดูแลควรทบทวนรายการยาของผู้ป่วย หากพบว่ามียาที่ส่งผลให้เกิดอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน เช่น CCBs, diuretics, SSRIs และ lithium แพทย์ควรหลีกเลี่ยงหรือหาตัวอื่นมาทดแทน

การรักษาโรคประจำตัวของผู้ป่วย เช่น โรคเบาหวาน โรคนอนกรน พบว่าผู้ป่วยที่รักษาโรคนอนกรนด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวก (continuous positive airway pressure; CPAP) ทำให้อาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนลดลง³⁹

2) การรักษาโดยการใช้ยา (pharmacological treatment) (แสดงในตารางที่ 6)

2.1) Antimuscarinic therapy

ข้อบ่งชี้ ใช้ในกรณี nocturia ร่วมกับภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวเกิน

คุณสมบัติ ยับยั้ง parasympathetic โดยยับยั้งการทำงานของ acetylcholine ที่ muscarinic receptors ทำให้ detrusor muscle ไม่บีบตัว

ผลข้างเคียง antimuscarinic เป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงตาม Beers criteria 2019 อาการข้างเคียงได้แก่ ปากคอแห้ง ตาพร่า ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก เกิดภาวะสับสนเฉียบพลันได้

ข้อห้าม หลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้สูงอายุที่มีอาการท้องผูก ปัสสาวะลำบาก และผู้ที่มีภาวะบกพร่องทางพุทธิปัญญา

ยาที่ใช้บ่อย ได้แก่ oxybutynin, trospium chloride, tolterodine

2.2) β 3-Adrenergic Agonists

ข้อบ่งชี้ ใช้ในกรณี nocturia ร่วมกับภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวเกิน

คุณสมบัติ กระตุ้น sympathetic ที่ β 3 receptors ซึ่งอยู่ที่ detrusor muscles ทำให้ detrusor muscle ไม่บีบตัว ขณะที่ยังมีปริมาตรปัสสาวะเพียงเล็กน้อย

ผลข้างเคียง ความดันโลหิตสูง ปัสสาวะไม่ออก

ยาที่ใช้บ่อย Mirabegron

2.3) α 1-adrenoceptor blockers

ข้อบ่งชี้ ใช้ในกรณี nocturia ร่วมกับมีภาวะต่อมลูกหมากโต

คุณสมบัติ ยายอกฤทธิ์ยับยั้ง sympathetic ที่ alpha receptor ทำให้ internal sphincter และ urethra ขยายตัว

ผลข้างเคียง Orthostatic hypotension มีความต้องการทางเพศลดลง หย่อนสมรรถภาพทางเพศ

ยาที่ใช้บ่อย ได้แก่ doxazosin, tamsulosin, alfuzosin, silodosin

2.4) 5α -reductase inhibitor

ข้อบ่งชี้ ใช้ในกรณี nocturia ร่วมกับมีภาวะต่อมลูกหมากโต

คุณสมบัติ ยายอกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 5α -reductase

ทำให้ยับยั้งการเปลี่ยนจากเทสโทสเตอโรน (testosterone) เป็นไดไฮโดรเทสโทสเตอโรน (dihydrotestosterone) ซึ่งใช้เวลาประมาณ 6-12 เดือนถึงจะทำให้อาการต่อมลูกหมากโตดีขึ้น

ผลข้างเคียง มีความต้องการทางเพศลดลง หย่อนสมรรถภาพทางเพศ

ยาที่ใช้บ่อย ได้แก่ finasteride

2.5) Arginine-Vasopressin Agonists

ข้อบ่งชี้ ใช้ในกรณี nocturnal polyuria การใช้ยากลุ่มนี้จำเป็นต้องมีการติดตามระดับโซเดียมในเลือดอย่างใกล้ชิด ตั้งแต่ 3-7 วันแรกหลังเริ่มยา และนัดติดตามทุกเดือน ถ้าหากระดับโซเดียมต่ำกว่า 135 mEq/L หรือมีอาการปวดศีรษะ มึนศีรษะ คลื่นไส้ ควรพิจารณาหยุดยา

คุณสมบัติ ยายอกฤทธิ์ที่ V2 receptor ซึ่งอยู่ที่ collecting tubules ช่วยในการดูดน้ำกลับเข้าสู่ร่างกาย

ผลข้างเคียง desmopressin เป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงตาม Beers criteria 2019 มีผลข้างเคียงทำให้ ปวดศีรษะ มึนศีรษะ คลื่นไส้ โซเดียมในเลือดต่ำ (water intoxication) ความดันโลหิตสูง

ข้อห้าม ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำน้อยกว่า 135 mEq/L ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ภาวะหัวใจวายเรื้อรัง และผู้สูงอายุที่มีภาวะเปราะบาง

ยาที่ใช้บ่อย ได้แก่ desmopressin (DDAVP)

ตารางที่ 6 สรุปยาที่ใช้ในการรักษาอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน

ชื่อยา	การบริหารยาโดยการรับประทานเริ่มต้น	ขนาดสูงสุด, มิลลิกรัม/วัน	ข้อบ่งชี้	อาการข้างเคียงจากการใช้ยา
Nocturnal polyuria				
Furosemide	40 มิลลิกรัม 6 ชั่วโมง ก่อนนอน	40	อาการบวมส่วนปลาย หรือ การมีปริมาณปัสสาวะมาก เฉพาะในช่วงเวลากลางคืน	เบื่ออาหาร คลื่นไส้/อาเจียน ความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่า ภาวะขาดน้ำ โปแทสเซียมต่ำ เป็นตะคริว
Desmopressin	0.75 ไมโครกรัม ก่อนนอน	0.6	การมีปริมาณปัสสาวะมาก เฉพาะในช่วงเวลากลางคืน	ภาวะน้ำเป็นพิษ (water intoxication) โซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia)
Reduced bladder capacity				
Finasteride	5 มิลลิกรัม วันละครั้ง	5	การอุดตันทางออกของ กระเพาะปัสสาวะจากต่อมลูกหมากโต	มีความต้องการทางเพศลดลง หย่อนสมรรถภาพทางเพศ

ชื่อยา	การบริหารยาโดยการรับประทานเริ่มต้น	ขนาดสูงสุด, มิลลิกรัม/วัน	ข้อบ่งชี้	อาการข้างเคียงจากการใช้ยา
Tamsulosin	0.4 มิลลิกรัม ก่อนนอน	0.8	การอุดกั้นทางออกของกระเพาะปัสสาวะจากต่อมลูกหมากโต	ความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่า การหลั่งผิดปกติ (abnormal ejaculation) Intraoperative floppy iris syndrome
Alfuzosin	10 มิลลิกรัม วันละครั้ง	10	การอุดกั้นทางออกของกระเพาะปัสสาวะจากต่อมลูกหมากโต	มีความต้องการทางเพศลดลง หย่อนสมรรถภาพทางเพศ Intraoperative floppy iris syndrome
Silodosin	4 มิลลิกรัม วันละครั้ง	8	การอุดกั้นทางออกของกระเพาะปัสสาวะจากต่อมลูกหมากโต	การหลั่งน้ำอสุจิผิดปกติ (abnormal ejaculation) ความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่า Intraoperative floppy iris syndrome
Doxazosin	Immediate release: 1 มิลลิกรัม Extended release: 4 มิลลิกรัม	8	การอุดกั้นทางออกของกระเพาะปัสสาวะจากต่อมลูกหมากโต	มีนศีรษะ ปวดศีรษะ มีภาวะซีมเศร้า ความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่า
Oxybutynin	2.5 มิลลิกรัม ก่อนนอน	5	กระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวเกิน	ปากแห้ง ท้องผูก ง่วงนอน
Trospium chloride	20 มิลลิกรัม ก่อนนอน	20	กระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวเกิน	ท้องผูก ปัสสาวะไม่ออก
Mirabegron	25 มิลลิกรัม ก่อนนอน	50	กระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวเกิน	ความดันโลหิตสูง ปัสสาวะไม่ออก

บทสรุป (conclusions)

อาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน เป็นอาการที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อสุขภาพของผู้สูงอายุในหลายด้าน ทำให้มีคุณภาพการนอนลดลง คุณภาพชีวิตลดลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการหกล้มและกระดูกหัก และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต กลไกการเกิดอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนแบ่งเป็น 4 กลไกหลัก ได้แก่ ความจุของปริมาตรกระเพาะปัสสาวะลดลง

(reduced bladder capacity) ร่างกายผลิตปัสสาวะออกมาปริมาณมาก (global polyuria) การมีปริมาณปัสสาวะมากผิดปกติในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal polyuria) และความผิดปกติจากการนอนหลับ (sleep disorder) วิธีการวินิจฉัยที่ดีที่สุดคือการให้ผู้ป่วยจดบันทึกการปัสสาวะ ร่วมกับการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด และส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการตามข้อบ่งชี้ การรักษาอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืน

ในผู้สูงอายุควรเริ่มด้วยการรักษาแบบไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment) เป็นอย่างแรก ได้แก่ การปรับพฤติกรรม หลีกเลี่ยงการดื่มน้ำก่อนเข้านอน 6 ชั่วโมง หลีกเลี่ยงดื่มเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนหรือแอลกอฮอล์ก่อนเข้านอน ยกขาสูงก่อนเข้านอน และถ้าหากอาการไม่ดีขึ้นหลังจากการรักษาแบบไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment) ไปแล้ว จึงเริ่มพิจารณาให้ยารักษาที่จำเพาะ (specific pharmacological treatment) ตามกลไกของอาการปัสสาวะบ่อยตอนกลางคืนในผู้ป่วยรายนั้น ๆ ได้แก่ ยากลุ่ม antimuscarinic และกลุ่ม beta-3 adrenergic agonists ใช้ในกรณีที่มีภาวะ nocturia ร่วมกับภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไว ยากลุ่ม alpha adrenergic blockers และกลุ่ม 5-alpha reductase inhibitors ใช้ในกรณีที่มีภาวะ nocturia ร่วมกับภาวะอุดตันทางออกของกระเพาะปัสสาวะ สำหรับกรณีที่มีปริมาณปัสสาวะมากเฉพาะในช่วงเวลากลางคืน อาจพิจารณาให้ diuretics ตอนกลางวัน หรือ desmopressin และติดตามอาการอย่างใกล้ชิด ฝ้าระวังผลข้างเคียงจากยาทุกชนิด

เอกสารอ้างอิง

1. Chow PM, Liu SP, Chuang YC, Lee KS, Yoo TK, Liao L, et al. The prevalence and risk factors of nocturia in China, South Korea, and Taiwan: results from a cross-sectional, population-based study. *World J Urol* 2018;36:1853–62.
2. Pesonen JS, Cartwright R, Vernooij RWM, Aoki Y, Agarwal A, Mangera A, et al. The impact of nocturia on mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2020;203:486–95.
3. Tikkinen KAO, Johnson TM, Tammela TLJ, Sintonen H, Haukka J, Huhtala H, et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. *Eur Urol* 2010;57:488–96.
4. Pesonen JS, Vernooij RWM, Cartwright R, Aoki Y, Agarwal A, Mangera A, et al. The impact of nocturia on falls and fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2020;203:674–83.
5. Hashim H, Blanker MH, Drake MJ, Djurhuus JC, Meijlink J, Morris V, et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 2019;38:499–508.
6. Oelke M, Adler E, Marschall-Kehrel D, Herrmann TRW, Berges R. Nocturia: state of the art and critical analysis of current assessment and treatment strategies. *World J Urol* 2014;32:1109–17.
7. Swatesutipun V. Diagnosis and management of nocturia. *Thammasat Med J* 2017;17:390–401.
8. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61:37–49.
9. Weiss JP, Zinner NR, Klein BM, Nørgaard JP. Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2012;31:441–7.
10. van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, Thüroff J, Riis A, Nørgaard JP. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol* 2007;52:221–9.
11. 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.
12. Hua J, Jiang H, Wang H, Fang Q. Sleep duration and the risk of metabolic syndrome in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2021;12:635564.

13. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1044–9.
14. Dew MA, Hoch CC, Buysse DJ, Monk TH, Begley AE, Houck PR, et al. Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up. *Psychosom Med* 2003;65:63–73.
15. Bosch JL, Weiss JP. The prevalence and causes of nocturia. *J Urol* 2013;189:S86–92.
16. Soysal P, Cao C, Xu T, Yang L, Isik AT, Turan Kazancioglu R, et al. Trends and prevalence of nocturia among US adults, 2005–2016. *Int Urol Nephrol* 2020;52:805–13.
17. de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol* 2015;5:327–96.
18. Newman DK, Wein AJ. Managing and treating urinary incontinence. 2nd ed. Baltimore: Health Professions Press; 2009.
19. Wein AJ, Chapple CR. Overactive Bladder in Clinical Practice [Internet]. London: Springer-Verlag; 2012 [cited 2021 May 11]. Available from: <http://www.springer.com/gp/book/9781846288302>
20. DuBeau CE, Kuchel GA, Johnson T, Palmer MH, Wagg A, Fourth International Consultation on Incontinence. Incontinence in the frail elderly: report from the 4th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010;29:165–78.
21. Siroky MB. The aging bladder. *Rev Urol* 2004;6 Suppl 1:S3-7.
22. Suskind AM. The aging overactive bladder: a review of aging-related changes from the brain to the bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2017;12:42–7.
23. George CP, Messerli FH, Genest J, Nowaczynski W, Boucher R, Kuchel Orofo-Oftega M. Diurnal variation of plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:332–8.
24. Asplund R, Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J Intern Med* 1991;229:131–4.
25. Matthiesen TB, Rittig S, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and low urinary tract symptoms. *J Urol* 1996;156:1292–9.
26. Duffy JF, Scheuermaier K, Loughlin KR. Age-related sleep disruption and reduction in the circadian rhythm of urine output: contribution to nocturia? *Curr Aging Sci* 2016;9:34–43.
27. Fernández-Atucha A, Izagirre A, Fraile-Bermúdez AB, Kortajarena M, Larrinaga G, Martinez-Lage P, et al. Sex differences in the aging pattern of renin–angiotensin system serum peptidases. *Biol Sex Differ* 2017;8:5.
28. Pauwaert K, Goessaert A-S, Ghijselings L, Monaghan TF, Depypere H, Everaert K. Nocturia through the menopausal transition and beyond: a narrative review. *Int Urogynecology J* 2021;32(5):1097-106.
29. Schlanger LE, Bailey JL, Sands JM. Electrolytes in the aging. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:308–19.
30. Suzuki K, Miyamoto M, Hirata K. Sleep disorders in the elderly: diagnosis and management. *J Gen Fam Med* 2017;18:61–71.
31. Van Gastel A. Drug-induced insomnia and excessive sleepiness. *Sleep Med Clin* 2018;13:147–59.

32. Weiss JP, Bosch JLHR, Drake M, Dmochowski RR, Hashim H, Hijaz A, et al. Nocturia Think Tank: focus on nocturnal polyuria: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn* 2012;31:330–9.
 33. Everaert K, Hervé F, Bosch R, Dmochowski R, Drake M, Hashim H, et al. International Continence Society consensus on the diagnosis and treatment of nocturia. *Neurourol Urodyn* 2019;38:478–98.
 34. Weiss JP, Everaert K. Management of nocturia and nocturnal polyuria. *Urology* 2019;133S:24–33.
 35. Viaene A, Roggeman S, Goessaert A-S, Kessler TM, Mehnert U, Besien VV, et al. Conservative treatment for leg oedema and the effect on nocturnal polyuria in patients with spinal cord injury. *BJU Int* 2019;123:E43–50.
 36. Tani M, Hirayama A, Torimoto K, Matsushita C, Yamada A, Fujimoto K. Guidance on water intake effectively improves urinary frequency in patients with nocturia. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 2014;21:595–600.
 37. Tyagi S, Resnick NM, Perera S, Monk TH, Hall MH, Buysse DJ. Behavioral treatment of insomnia: also effective for nocturia. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:54–60.
 38. Monaghan TF, Michelson KP, Wu ZD, Gong F, Agudelo CW, George CD, et al. Sodium restriction improves nocturia in patients at a cardiology clinic. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 2020;22:633–8.
 39. Wang T, Huang W, Zong H, Zhang Y. The efficacy of continuous positive airway pressure therapy on nocturia in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Int Neurourol J* 2015;19:178–84.
-