

Thiazide-induced hyponatremia

Wirayut Silakun, Laddaporn Wongluechai

Renal Division, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Abstract

Drug-induced hyponatremia is the most encountered problem especially diuretics because of its common use for treatment hypertension and extracellular volume expansion. Thiazides comprise drugs which potentially cause hyponatremia in susceptible patients despite understanding several potential risk factors of patients such as elderly age, female sex, low body mass, multiple comorbidities, polydipsia, hypokalemia, and concomitantly used drugs associated with impaired water excretion. Once hyponatremia developed, usually within two to three weeks after initiation, significant morbidity was observed of thiazide-induced hyponatremia among patients, while this condition could not be predicted individually. Mechanisms of thiazide-induced hyponatremia include excessive water intake, impaired free-water excretion with AVP dependence and AVP independence in the inner medullary portion and solute depletion. The *SLCO2A1* allele was recently discovered with an encoding prostaglandin transporter suggesting the role of renal prostaglandins via increased water reabsorption through prostaglandin E receptor (EP4) signaling. Another uncertain mechanism involved the causal pathway of thiazides and renal prostaglandin. However, understanding these mechanisms and potential risk factors to the patients may identify those more likely to develop hyponatremia from thiazide use. Treatment of thiazide-induced hyponatremia must be avoid overcorrecting chronic hyponatremia by correct hypokalemia, correct solute depletion, continuous monitoring of urine output, and never repeating use.

Keywords: thiazide, hyponatremia, pathophysiology

Review Article

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์

วีรยุทธ ศิลากุล, ลัดดาพร วงษ์ลือชัย

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

บทคัดย่อ

ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์เป็นยาขับปัสสาวะที่นิยมใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูง อาการบวม เนื่องมาจากประสิทธิภาพและราคาถูก แต่ในผู้ป่วยส่วนน้อยบางรายเมื่อใช้ยาเหล่านี้ มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นโดยเฉพาะภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องอาจเกิดจากพันธุกรรม หรือมีปัจจัยจากตัวผู้ป่วย หรือเป็นผลโดยตรงจากยา หรือหลาย ๆ ปัจจัยร่วมกัน เมื่อมีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจะส่งผลกระทบต่อให้เกิดการเจ็บป่วยต้องนอนโรงพยาบาล ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาเหล่านี้ ได้แก่ อายุมาก เพศหญิง มวลกล้ามเนื้อหรือน้ำหนักน้อย โรคร่วมหลายโรค อุปนิสัยการดื่มน้ำมาก โพแทสเซียมในเลือดต่ำ และมีการใช้ยาบางชนิด ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาเหล่านี้ส่วนใหญ่เกิดภายใน 2-3 สัปดาห์หลังเริ่มยา และไม่สามารถบอกได้แน่ชัดว่า ผู้ป่วยรายใดที่ใช้ยาเหล่านี้แล้วจะเกิดปัญหาดังกล่าว กลไกของยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ที่ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำประกอบด้วย อุปนิสัยการดื่มน้ำมาก กลไกการขับน้ำทั้งทางไตที่ทำให้ลดลงซึ่งเกี่ยวข้องกับ arginine vasopressin (AVP) โดยตรงหรือไม่ก็ได้ และภาวะพร่องโซเดียมและโพแทสเซียม ล่าสุดมีการค้นพบปัจจัยทางพันธุกรรมของอัลลีล SLC02A1 ที่เกี่ยวข้องกับการขนส่ง prostaglandin โดยมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการดูดน้ำกลับผ่านการกระตุ้น prostaglandin receptor 4 (EP4) การทำความเข้าใจในกลไกทั้งหมดนี้ ช่วยให้เราสามารถดูแลรักษาผู้ป่วยเมื่อพบผู้ป่วยที่มีปัญหาโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยาไทอะไซด์ นอกจากนี้เรายังอาจหลีกเลี่ยงการใช้ยาไทอะไซด์ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงหลาย ๆ ปัจจัยได้ การรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำคือ แก้ไขภาวะพร่องโซเดียมและโพแทสเซียมพร้อมกันกับการเฝ้าระวัง และติดตามปริมาณปัสสาวะ เพื่อป้องกันระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในระยะเวลาอันสั้นหลังการรักษา และหยุดใช้ยา ไม่ควรนำกลับมาใช้ซ้ำ

คำสำคัญ: ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์, ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ, พยาธิสรีรวิทยา

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. ลัดดาพร วงษ์ลือชัย หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา 49 ถ.ช้างเผือก ต.ในเมือง อ.เมือง จ.นครราชสีมา 30000 Email: eve306@gmail.com

บทนำ

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำพบได้บ่อยของผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล สาเหตุของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมีได้หลายปัจจัย เช่น จากความเจ็บป่วย โรคประจำตัว จากยา หรือจากภาวะแทรกซ้อนของการรักษา ปัจจัยที่สำคัญประการหนึ่งคือ สาเหตุที่เกิดจากยา โดยเฉพาะยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ เป็นที่ทราบกันมานานเกี่ยวกับกลไกและปัจจัยเสี่ยงของยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ที่ทำให้เกิดโซเดียมในเลือดต่ำ ซึ่งต้องระวังในการใช้ยาเหล่านี้ และติดตามภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้มีที่ใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากประสิทธิภาพและราคาที่ถูก เช่น ใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูง ใช้ในการรักษาโรคหัวใจบางชนิด หรือใช้รักษาอาการบวม เป็นต้น บทความนี้จะกล่าวถึงยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ที่ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

ในด้าน กลไก ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย และแนวทางการรักษาเพื่อไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อน อนึ่งยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ในบทความนี้จะหมายถึงรวมถึงกลุ่มไทอะไซด์ เช่น chlorothiazide, hydrochlorothiazide และ bendroflumethiazide และกลุ่มเสมือนไทอะไซด์ เช่น chlorthalidone, metolazone และ indapamide

ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์

ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์แบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทตามคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา คือ กลุ่มกลุ่มไทอะไซด์ (thiazide type diuretics) ได้แก่ chlorothiazide, hydrochlorothiazide และ bendroflumethiazide และกลุ่มเสมือนไทอะไซด์ (thiazide-like diuretics) ได้แก่ chlorthalidone, metolazone และ indapamide

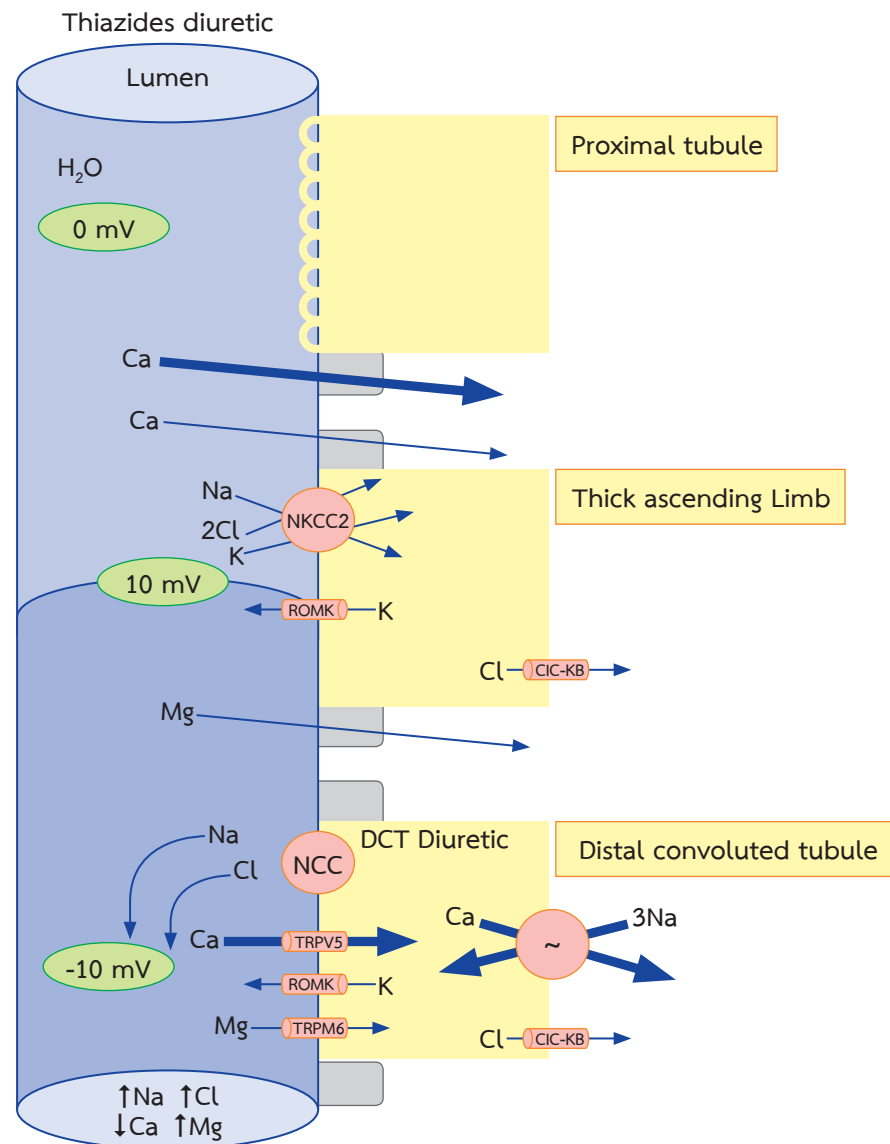
โดยคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ และการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะทุกชนิด ดังแสดงใน ตารางที่ 1¹⁻²

ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ออกฤทธิ์ที่ Na-Cl cotransporter บริเวณท่อไตขดส่วนปลาย (distal convoluted tubule) ทำให้เกิดการทิ้งโซเดียมคลอไรด์และโพแทสเซียมทางปัสสาวะ³ ดังแสดงใน รูปที่ 1 โดยกลไกการสูญเสียโพแทสเซียมทางปัสสาวะของยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้เกิดจากการเพิ่มขึ้นของโซเดียมที่ท่อไตขดส่วนปลาย และมีการกระตุ้นการหลั่ง aldosterone นอกจากนี้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ยังสามารถลดการทิ้งแคลเซียมทางปัสสาวะได้อีกด้วย ทำให้ปริมาณแคลเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นได้เล็กน้อย ซึ่งกลไกที่ยากลุ่มนี้ลดการทิ้งแคลเซียมเกิดจาก 1) การยับยั้ง Na-Cl cotransporter บริเวณท่อไตขดส่วนปลายทำให้ภายในเซลล์ท่อไตนั้นขาดโซเดียม จนเกิดการกระตุ้น Na-Ca exchanger ที่บริเวณ basolateral site ดูดโซเดียมเข้าสู่เซลล์และดูดแคลเซียมกลับเข้าหลอดเลือด 2) การยับยั้ง Na-Cl cotransporter บริเวณท่อไตขดส่วนปลายทำให้ภายในเซลล์ท่อไตนั้นขาดคลอไรด์ ผนังเซลล์ท่อไตจึงเกิด hyperpolarizing จนทำให้ภายในเซลล์ท่อไตนั้นมีความเป็นประจุลบมากขึ้น ผลนี้จะกระตุ้นการดูดแคลเซียมกลับผ่านทาง TRPV5 channel เพื่อคืนสมดุล 3) ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์

ทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำออกไป ร่างกายจึงปรับตัวโดยเพิ่มการดูดแคลเซียมกลับที่บริเวณท่อไตขดส่วนต้น (proximal convoluted tubule) นอกจากนี้ฤทธิ์อื่นของยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ ได้แก่ ลดการสร้าง TRMP6 channel ที่ท่อไตขดส่วนปลาย เมื่อใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ เป็นเวลานานจึงทำให้เกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำ จึงมีการปรับตัวโดยเพิ่มการดูดยูริกกลับบริเวณท่อไตขดส่วนต้นทำให้ระดับยูริกในเลือดสูงขึ้นได้ ในบริเวณท่อไตขดส่วนปลายเป็นส่วนสุดท้ายของไตในการขับปัสสาวะให้จางที่สุด เนื่องจากส่วนนี้มีช่องทางดูดน้ำกลับบริเวณผิวเซลล์และมี Na-Cl cotransporter การที่ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ออกฤทธิ์ที่ท่อไตขดส่วนปลายทำให้ไตไม่สามารถขับปัสสาวะให้จางที่สุดได้ ประกอบกับยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้เพิ่มการดูดน้ำกลับจากท่อไตรวมในบริเวณ inner medulla ได้โดยไม่ขึ้นกับการทำงานของ arginine vasopressin (AVP) ปัจจุบันเหล่านี้ทำให้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้มีแนวโน้มให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยบางรายที่มีการสูญเสียโซเดียมไปทางปัสสาวะเป็นปริมาณมาก จนมีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ร่างกายจะอยู่ในภาวะที่ขาดออสโมไลต์ (osmolyte) และมีปริมาณโซเดียมหมุนเวียนในท่อไตลดลง จึงไม่สามารถเจือจางปัสสาวะและขับน้ำส่วนที่เกินออกได้

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาขับปัสสาวะ¹⁻²

ชนิดของยาขับปัสสาวะ	ชีวปริมาณออกฤทธิ์เมื่อรับประทานทางปาก (Bioavailability), ร้อยละ	ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา(Elimination $t_{1/2}$), ชม.			
		ประชากรทั่วไป	ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง	ผู้ป่วยโรคตับแข็ง	ผู้ป่วยโรคหัวใจวาย
Furosemide	50 (10-100)	1.5-2	2.8	2.5	2.7
Bumetanide	80-100	1	1.6	2.3	1.3
Torsemide	68-100	3-4	4-5	8	6
Hydrochlorothiazide	55-77	6-15	ออกฤทธิ์ยาวนาน	-	-
Chlorthalidone	61-72	40-60	ออกฤทธิ์ยาวนาน	-	-
Metolazone	70-90	14-20	ออกฤทธิ์ยาวนาน	-	-
Indapamide	90	16	ออกฤทธิ์ยาวนาน	-	-
Amiloride	~50	6-26	100	-	-
Spironolactone	>90	1.5	-	-	-



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์และผลต่ออิเล็กโทรไลต์ของยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำคือ ภาวะที่มีปริมาณน้ำคั่งอยู่ในร่างกาย ในสัดส่วนที่มากกว่าปริมาณโซเดียมและโพแทสเซียมรวมกัน ซึ่งสาเหตุที่พบบ่อยเกิดจากกลไกดังต่อไปนี้⁴ 1) ร่างกายไม่สามารถ ขับน้ำส่วนเกินได้เนื่องจากอัตราการกรองของไตลดลงพบได้ในผู้ป่วย ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันและไตเรื้อรัง 2) การดูดกลับสารต่าง ๆ มากขึ้นในบริเวณท่อไตส่วนต้น ทำให้ปริมาณโซเดียมที่หมุนเวียน ในท่อไตส่วนปลายและท่อไตส่วนปลายลดลง จึงมีผลให้การปรับ ความเข้มข้นของปัสสาวะที่บริเวณ thick ascending limb และ บริเวณท่อไตส่วนปลายมีปัญหา 3) กลไกที่ทำให้ปัสสาวะจาก ที่สุดบริเวณท่อไตส่วนปลาย (distal tubule segment) เสียไป ซึ่ง

มักเกิดจากการทำงานของ AVP ดูดน้ำกลับคืนสู่ร่างกายบริเวณ ท่อไตรวม (collecting tubule) ในผู้ป่วยที่ใช้อยาขับปัสสาวะ กลุ่มไทอะไซด์นั้น ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดขึ้นเกิดจากกลไก ข้อ 2 และ/หรือ 3 เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีการทำงาน ของไตและอัตราการกรองที่ต่ำอยู่ สำหรับการวินิจฉัยภาวะโซเดียม ในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ต้องประกอบด้วย ลักษณะดังต่อไปนี้⁵

1. ผู้ป่วยได้รับการประเมินทางคลินิกแล้วไม่พบภาวะที่ร่างกาย ขาดน้ำ หรือน้ำเกิน
2. มีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดอย่างน้อย 3 มิลลิโมล/ ลิตร ใน 1 วัน หรือ มีการเพิ่มขึ้นของโซเดียมอย่างน้อย 5 มิลลิโมล/ลิตร

ใน 2 วัน หลังจากหยุดยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์

3. ระดับโซเดียมในเลือดไม่เพิ่มขึ้นได้เองจนกว่าจะหยุดยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ทั้งนี้การรักษาอื่นที่เกิดขึ้นก่อนการหยุดยาจะไม่นำมาคิด เช่น การใช้ 3% โซเดียมคลอไรด์ การใช้ยูเรีย และการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม vaptan

4. เมื่อไม่มีการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์และผู้ป่วยมีระดับโซเดียมในเลือดเป็นปกติแล้ว ผู้ป่วยจะต้องไม่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำกลับเป็นซ้ำอีก

การวินิจฉัยภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์นั้นค่อนข้างลำบาก เพราะต้องพิสูจน์ให้ได้ตามเกณฑ์ 4 ข้อข้างต้น ในทางปฏิบัติหากผู้ป่วยมีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำและใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้อยู่ ให้ตั้งข้อสังเกตว่า มีโอกาสเกิดจากการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ได้และในผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่สัมพันธ์กับการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้มาก่อน ไม่ควรใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้อีก เนื่องจากบางการศึกษาพบว่า ระดับโซเดียมในเลือดต่ำลงได้ถึง 6 มิลลิโมล/ลิตร มิลลิโมล/ลิตร ภายใน 6 ชม. แรกที่ได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ซ้ำใหม่⁶ สำหรับลักษณะทางคลินิกและปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ได้แก่⁷ ผู้สูงอายุ โดยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 75 ปี มักเป็นเพศหญิงที่มีดัชนีมวลกายปกติ (25 กก./ตารางเมตร) โดยระยะเวลาเกิดอาการเฉลี่ยอยู่ที่ 19 วันหลังเริ่มยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ อาการที่พบบ่อย ได้แก่ หกล้มร้อยละ 48 เหนื่อยเพลียร้อยละ 46 อ่อนแรงร้อยละ 45 สับสนร้อยละ 44 คลื่นไส้ร้อยละ 36 อาเจียนร้อยละ 35 และอาการอื่น ๆ ที่อาจพบได้ เช่น มึนงง ชักหมดสติ บางรายงานพบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยในการเกิดอาการประมาณภายใน 2 สัปดาห์หลังเริ่มยา แต่ก็สามารถเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว เช่น ภายใน 1-2 วันหลังเริ่มยา ในผู้ป่วยบางรายใช้ยาไปแล้วมากกว่า 1-10 ปีแล้วค่อยปรากฏอาการ สำหรับปัจจัยเสี่ยงของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ในกลุ่มผู้สูงอายุ⁸ ดังแสดงใน ตารางที่ 2 และ รูปที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ในกลุ่มผู้สูงอายุ⁸

เพศหญิง เบาหวานชนิดที่ 2 น้ำหนักตัวน้อย โรคร่วมมาก อุปนิสัยดื่มน้ำมาก
ใช้ยาบางประเภทร่วมด้วย เช่น selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), benzodiazepines, amiloride, spironolactone
การปรับขนาดยาไทอะไซด์เพิ่มขึ้น โซเดียมในเลือดต่ำกว่าปกติ อยู่เดิม (reset osmostat) โพแทสเซียมในเลือดต่ำ ได้รับ สารอาหารทางสายให้อาหารที่มีปริมาณโซเดียมน้อย

ในทางคลินิกอาจแบ่งผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ได้เป็น 2 กลุ่มดังนี้

1. กลุ่มผู้ป่วยที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับการขาดน้ำ
2. กลุ่มผู้ป่วยที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)

จากการศึกษาหนึ่งพบว่า ระดับโซเดียมในเลือดเฉลี่ยอยู่ที่ 116 มิลลิโมล/ลิตร ระดับโพแทสเซียมในเลือดเฉลี่ย 3.3 มิลลิโมล/ลิตร ระดับครีเอตินินในเลือดเฉลี่ย 0.87 มก/ดล ปริมาณโซเดียมในปัสสาวะเฉลี่ย 64 มิลลิโมล/ลิตร และค่า osmolality ของปัสสาวะเฉลี่ยอยู่ที่ 402 mOsm/ลิตร⁷ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์อาจมีสาเหตุอื่น ที่อธิบายภาวะโซเดียมในเลือดต่ำร่วมด้วยก็ได้ นอกจากปัจจัยจากการใช้ยาดังจะกล่าวต่อไป ทั้งนี้การวินิจฉัยภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ จะทำได้แม่นยำหากเป็นการทบทวนกรณีศึกษาผู้ป่วยแบบย้อนหลังโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 4 ข้อที่ได้กล่าวไปข้างต้น การแยกผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ โดยที่ผู้ป่วยเหล่านี้มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับ SIADH แยกออกจากผู้ป่วยที่มีโรค SIADH ช่อนอยู่เดิม เราไม่สามารถแยก 2 ภาวะนี้ออกจากกันได้ด้วยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เนื่องจากผลตรวจที่ได้ใกล้เคียงกันมาก ต้องอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยตามข้อที่ 4 ประกอบ จึงจะแยก 2 ภาวะนี้ออกจากกันได้

กลไกการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์

1. การดื่มน้ำในปริมาณที่มากเกินไป (excessive free water intake) ในการศึกษาของ Friedman⁶ ได้ทดลองให้ยา hydrochlorothiazide ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์มาก่อน โดยเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่ต้องได้รับยา hydrochlorothiazide (กลุ่มควบคุม 2 กลุ่มที่อายุน้อยกว่าและอายุใกล้เคียงกัน) และอาสาสมัครเหล่านี้ไม่เคยเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเลย การศึกษานี้พบว่า ผู้ที่เคยมีประวัติการเกิดโซเดียมในเลือดต่ำมาก่อนจากยา hydrochlorothiazide มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นหลังการทดลองให้ยา hydrochlorothiazide ที่ 6 และ 12 ชม. ทั้งที่อัตราการขับน้ำทั้งทางปัสสาวะไม่ได้แตกต่างกันในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมที่อายุใกล้เคียงกัน แสดงให้เห็นว่าอุปนิสัยการดื่มน้ำมากอาจเป็นปัจจัยเสริมที่ทำให้เกิดโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Friedman มีข้อจำกัดบางประการในการสรุปว่า การดื่มน้ำที่มากเกินไปจะเป็นสาเหตุโดยตรงของการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ที่เคยมีประวัติการเกิดโซเดียมในเลือดต่ำ

มาก่อนจากยา hydrochlorothiazide ในการศึกษาที่คล้ายคลึงกันของ Frankel¹⁰ พบว่าในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์มาก่อน แม้จะมีปริมาณการหลั่ง ADH ในเลือดและปริมาณของ AQP2 ที่ขับทางปัสสาวะน้อยอยู่เดิม ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ยังไม่สามารถขับน้ำทิ้งทางปัสสาวะได้มากพอ เพราะระดับโซเดียมในเลือดที่ 4 ซม. หลังได้ยา hydrochlorothiazide ยังคงต่ำมากกว่ากลุ่มควบคุม นอกจากนี้ในกลุ่มทดลองผู้ป่วยมีการดื่มน้ำในปริมาณที่มากกว่ากลุ่มควบคุมถึง 600-700 มล. ด้วยข้อสังเกตที่พบนี้ อุปนิสัยการดื่มน้ำมากในผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ อาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้

2. การขับน้ำออกทางไตลดลง กลไกการขับน้ำออกทางไตขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ⁴ โดยเฉพาะปริมาณปัสสาวะส่วนสุดท้ายที่เหลืออยู่บริเวณท่อไตรวม การมีปริมาณปัสสาวะที่ท่อไตรวมมาน้อยเพียงใดขึ้นกับปัจจัยดังต่อไปนี้ 1) อัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส 2) การดูดกลับสารต่าง ๆ ที่ท่อไตขดส่วนต้น 3) ปริมาณเกลือแร่และยูเรียที่ร่างกายได้รับเข้าไปในแต่ละวัน 4) กลไกการปรับน้ำปัสสาวะให้เข้มข้นที่สุดและจางที่สุดของท่อไตส่วนต่าง ๆ โดยเฉพาะการทำงานของ Na-K-Cl cotransporter (NKCC) บริเวณท่อไตส่วน thick ascending limb และการทำงานของ Na-Cl cotransporter บริเวณท่อไตขดส่วนปลาย 5) การดูดน้ำกลับบริเวณท่อไตรวมผ่านการทำงานของ AVP ปัจจัยดังกล่าวย่อมแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์แต่ละรายอาจมีกลไก ปัจจัยเสริม ตลอดจนความเสี่ยงที่แตกต่างกันได้ ทำให้ระยะเวลาการเกิดอาการหลังการให้ยา และอาการที่พบในผู้ป่วยเหล่านี้ แตกต่างกันไป ดังข้อมูลต่อไปนี้

2.1 เพศและอายุ

การศึกษาในหนูทดลองของ Li¹¹ พบว่า หนูเพศหญิงมีความหนาแน่นของ Na-Cl cotransporter ที่ท่อไตขดส่วนปลายมากกว่าหนูเพศชาย และเมื่อให้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ในขนาดสูงแก่หนูทดลองทั้งสองเพศ ในหนูทดลองเพศหญิงพบว่าการขับโซเดียมและน้ำทิ้งทางปัสสาวะมากกว่าหนูเพศชายอย่างชัดเจน นอกจากนี้ในการศึกษาในหนูทดลองของ Rojas-Vega¹² เมื่อมีการตัดรังไข่ในหนูทดลองเพศหญิงออก ความหนาแน่นของ Na-Cl cotransporter ที่ท่อไตขดส่วนปลายลดลงในหนูทดลองเพศหญิงที่ไม่มีรังไข่เมื่อเทียบกับหนูทดลองเพศหญิงที่ยังมีรังไข่อยู่ และเมื่อให้ฮอร์โมนเอสโตรเจน โปรเจสเตอโรน ในหนูทดลองที่ถูกตัดรังไข่ดังกล่าว ตลอดจนให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในหนูทดลองเพศชาย กลับพบว่าความหนาแน่นของ Na-Cl cotransporter ที่ท่อไตขดส่วนปลายกลับคืนมาในหนูทดลองทั้งสองแบบ การให้ฮอร์โมนโปรแลคตินก็ให้ผลที่คล้ายคลึงกัน จากข้อมูลดังกล่าว

แสดงให้เห็นว่าฮอร์โมนในเพศหญิงอาจมีผลให้ Na-Cl cotransporter ทำงานมากขึ้น และการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ในเพศหญิงอาจมีผลต่อระดับโซเดียมในเลือดมากกว่าเพศชายด้วยอิทธิพลของฮอร์โมนเพศ นอกจากนี้ในคนพบว่า ฮอร์โมนเพศมีความสัมพันธ์กับภาวะบวมจากการคั่งของสารน้ำและเกลือแร่ เช่น ในไตรมาสท้าย ๆ ของการตั้งครรภ์ น้ำหนักของมารดาส่วนหนึ่งที่เพิ่มขึ้น บางส่วนเกิดจากการคั่งของสารน้ำและเกลือแร่ทำให้เกิดอาการบวมได้ โดยเป็นผลมาจากฮอร์โมนเพศที่รกสร้างขึ้น ในช่วงปลายรอบเดือนของผู้หญิงจะมีการหลั่งฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน และพบว่าผู้หญิงบางคนมีอาการบวม ลักษณะเหล่านี้ อาจสัมพันธ์กับการทำงานที่มากขึ้นของ Na-Cl cotransporter ซึ่งเกิดจากอิทธิพลของฮอร์โมนเพศกระตุ้นทำให้เกิดการคั่งของสารน้ำและเกลือแร่

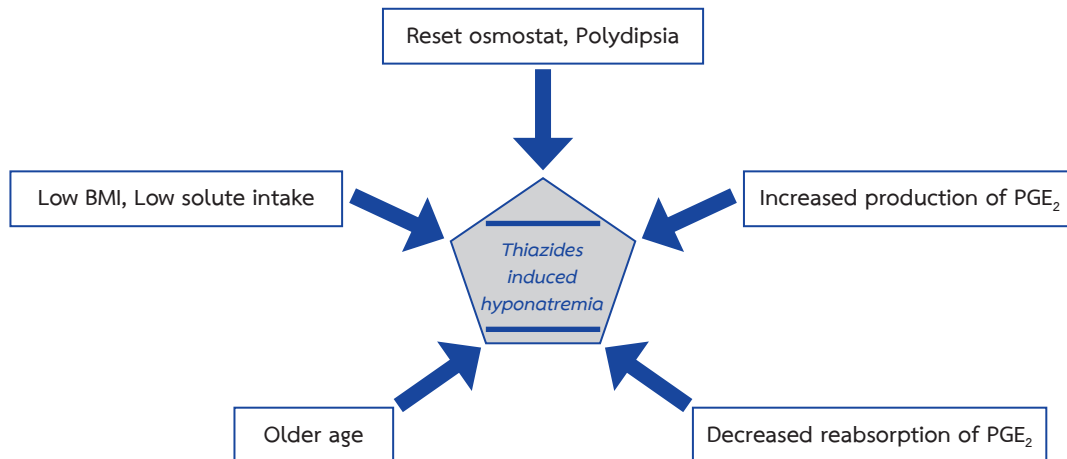
อายุที่มากขึ้น ความสามารถของไตในการปรับปัสสาวะให้จางที่สุดเสียไป (impaired diluting ability)¹³ แม้ว่าความรุนแรงไม่มาก เมื่อเทียบกับความบกพร่องในการปรับปัสสาวะให้เข้มข้นที่สุด (impaired concentrating ability) แต่ก็มีผลให้ความสามารถในการขับน้ำของไตบกพร่อง โดยพบข้อมูลในสัตว์ทดลองว่า NKCC มีปริมาณลดลงบริเวณเซลล์ท่อไตของสัตว์ทดลองที่อายุมากขึ้น ซึ่ง NKCC มีบทบาทสำคัญในกลไกการปรับความเข้มข้นของปัสสาวะ และเมื่ออายุมากขึ้นอัตราการกรองของไตจะลดลงเป็นลำดับ ท่อไตที่ทำหน้าสมบรูณ์จะมีปริมาณน้อยลงซึ่งอาจมีผลต่อการขับน้ำออกทางไต โดยรวมแล้วปัจจัยเหล่านี้จึงทำให้ผู้สูงอายุบกพร่องในการปรับปัสสาวะให้จางที่สุดและบกพร่องในการขับน้ำออกทางไต ความชุกของภาวะโซเดียมต่ำในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงพบมากขึ้น¹³

2.2 ปริมาณเกลือแร่และยูเรีย

ปริมาณเกลือแร่และยูเรียในอาหารมีส่วนสำคัญในกลไกการปรับปัสสาวะให้เข้มข้นของไตบริเวณ medulla ในคนปกติ ปริมาณเกลือแร่และยูเรียที่ได้รับจากอาหารมีประมาณ 500-1,000 mOsm ต่อวัน หากต้องการให้ปัสสาวะมีความเข้มข้น 150 mOsm/ลิตร และต้องขับปริมาณเกลือแร่และยูเรียออกจากร่างกาย 900 mOsm ร่างกายจะต้องขับน้ำปัสสาวะเท่ากับ 6 ลิตรเพื่อให้เป็นสัดส่วนที่สัมพันธ์กับปริมาณเกลือแร่และยูเรียที่ต้องขับออก หากว่าผู้ป่วยได้รับปริมาณเกลือแร่และยูเรียในอาหารน้อยลงเป็น 300 mOsm ต่อวัน อีกทั้งร่างกายสูญเสียกลไกการปรับปัสสาวะให้เข้มข้นร่วมด้วย จนทำให้ปัสสาวะมีความเข้มข้นที่ 300 mOsm/ลิตร เท่ากับในเลือด กรณีนี้ร่างกายจะต้องขับน้ำปัสสาวะออกเท่ากับ 1 ลิตรเพื่อให้เป็นสัดส่วนที่สัมพันธ์กับปริมาณเกลือแร่และยูเรียที่ต้องขับออก จะเห็นได้ว่าถ้ากลไกการปรับปัสสาวะให้จางที่สุดไม่เกิดขึ้น การรับประทาน้ำมากเกินไป 1 ลิตรในผู้ป่วยดังกล่าวอย่างข้างต้น จะทำให้มีปริมาณน้ำส่วนเกินคั่งเนื่องจากปริมาณน้ำ

ที่รับประทานเข้าไปนั้น ร่างกายไม่สามารถขับออกทางปัสสาวะได้หมด ดังนั้นในผู้ป่วยสูงอายุที่รับประทานอาหารที่มีสัดส่วนของเกลือแร่และยูเรียอยู่น้อยทั้งที่เกิดจากพฤติกรรมการ

รับประทานหรือความเจ็บป่วยต่าง ๆ จะทำให้กลไกการปรับน้ำปัสสาวะให้เข้มข้นบริเวณ medulla บกพร่อง มีผลให้การขับน้ำออกทางไตลดลงแล้วเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้



รูปที่ 2 ปัจจัยที่สำคัญที่ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์¹⁴

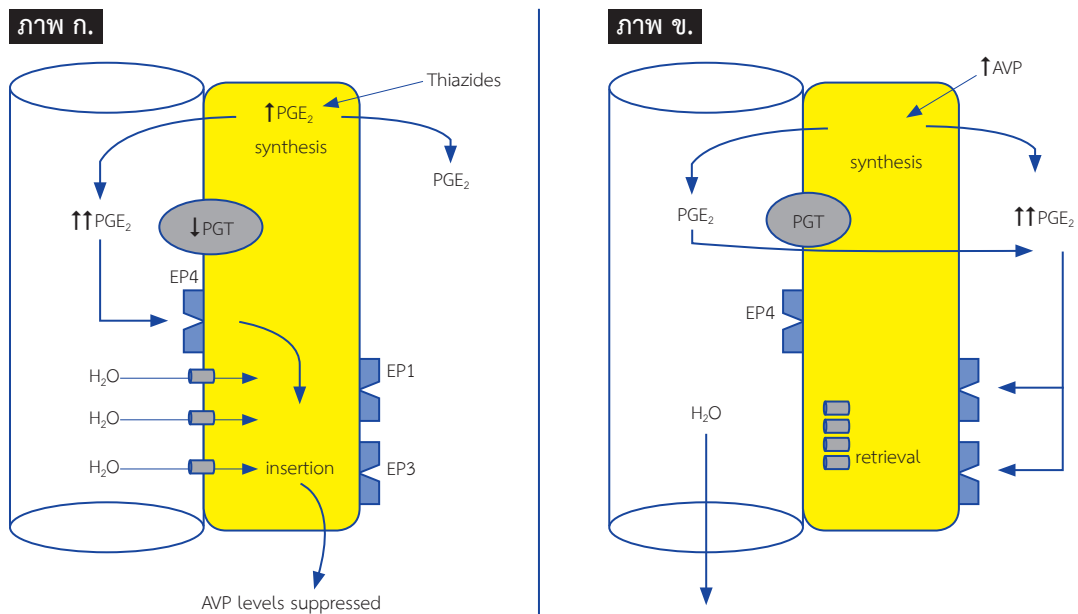
2.3 การดูดกลืนน้ำที่ท่อไตรวมมากขึ้น

ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำในระดับหนึ่ง ร่างกายจึงปรับตัวโดยเพิ่มการดูดน้ำและแคลเซียมกลับที่ท่อไตส่วนต้น² ปริมาณน้ำปัสสาวะที่ท่อไตส่วนปลายจึงลดลง ผลจากการที่ร่างกายสูญเสียน้ำออกไปนั้นกระตุ้นให้ AVP หลัง เกิดการดูดน้ำกลับที่บริเวณท่อไตรวมมากขึ้น การขับน้ำออกทางไตจึงลดลง ในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ มีการศึกษาและพบว่า ผู้ป่วยเหล่านี้มีระดับ AVP ทั้งที่ระดับสูงขึ้นและระดับ AVP ไม่สูงขึ้น แสดงว่าระดับ AVP อาจจะไม่ใช่กลไกหลัก ที่ทำให้การขับน้ำออกทางไตลดลง และอาจมีกลไกอื่นที่มีการดูดน้ำกลับจากท่อไตรวมในบริเวณ inner medulla ได้เองโดยที่ไม่ขึ้นกับการทำงานของ AVP เนื่องจากพบว่า ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์มีความเข้มข้นของปัสสาวะเฉลี่ยที่ประมาณ 300-400 mOsm/ลิตร⁷ หากอธิบายจากกลไกการยับยั้ง Na-Cl cotransporter ที่ท่อไตส่วนปลาย ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวควรมีความเข้มข้นปัสสาวะอยู่ที่ประมาณไม่เกิน 150 mOsm/ลิตร⁴ มีการศึกษาที่น่าสนใจในผู้ป่วยที่ได้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ โดยการศึกษาพยายามอธิบายกลไกการดูดน้ำกลับจากท่อไตรวมในบริเวณ inner medulla โดยที่ไม่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ AVP (AVP independence) ดังนี้¹⁵

1) การทำงานของ prostaglandin E₂ (PGE₂) บริเวณ basolateral site มีผลกระตุ้นการทำงานของ prostaglandin receptor subtype 1, 3 (EP1และEP3) ทำให้ AQP2 ถูกดึงกลับ

มาจากผิวเซลล์ท่อไตฝั่ง luminal site เมื่อไม่มี AQP2 ฝั่งผิวเซลล์ดังกล่าว จะเกิดการขับน้ำทิ้งไปทางปัสสาวะ ซึ่งเป็นกลไกปกติในการขับน้ำส่วนเกินออก

2) ภาวะปกติปริมาณ PGE₂ ที่บริเวณผิวเซลล์ท่อไตฝั่ง luminal site จะถูกเก็บมาไว้ในเซลล์ principal บริเวณขอบเขตของเซลล์ฝั่ง basolateral site ผ่านทาง prostaglandin transporter (PGT) ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ประมาณร้อยละ 50 ในการศึกษาทางพันธุกรรม genome-wide association มีความผิดปกติอย่างน้อย 1 ที่ของอัลลีล SCLO2A1 ที่ใช้ในการสร้าง PGT และเมื่อ PGT เหล่านี้ผิดปกติจะทำให้มีปริมาณ PGE₂ ที่บริเวณผิวเซลล์ท่อไตฝั่ง luminal site มากขึ้น¹⁵ (ดังรูปที่ 3) เนื่องจากไม่สามารถที่จะเก็บ PGE₂ เข้าเซลล์ principal ได้ การที่มี PGE₂ มากขึ้นบริเวณดังกล่าวทำให้ PGE₂ กระตุ้นการทำงานของ EP4 โดยที่ EP4 สามารถเพิ่ม AQP2 ที่ผิวเซลล์ท่อไตฝั่ง luminal site ได้ ผลลัพธ์ทำให้เกิดการดูดน้ำกลับจากท่อไตรวมในบริเวณ inner medulla ได้โดยที่ไม่ขึ้นกับ AVP อย่างไรก็ตามในการศึกษาดังกล่าวยังมีร้อยละ 25 ของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่มีความผิดปกติของอัลลีล SCLO2A1 ที่ใช้ในการสร้าง PGT แต่ไม่เกิดภาวะภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ปัจจัยอื่นที่อาจอธิบายการดูดน้ำกลับจากท่อไตรวมในบริเวณ inner medulla ได้โดยที่ไม่ขึ้นกับ AVP คือการที่ผู้ป่วยใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์แล้วพบว่ามีปริมาณ PGE₂ ในปัสสาวะที่มากขึ้นกว่าปกติ¹⁴ โดยที่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดว่าเกิดจากปัจจัยหรือกลไกใด



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของอัลลีล SCLO2A1 ที่ใช้ในการสร้าง PGT และกลไกในการควบคุมปริมาณ PGE_2 ที่บริเวณผิวเซลล์ท่อไตฝั่ง luminal site ภาพ ก. ภาวะปกติที่ไม่ได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่มโทอะไซด์, ภาพ ข. ผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มโทอะไซด์และมีความผิดปกติในการสร้าง prostaglandin transporter (PGT)

3. ภาวะพร่องโซเดียมและโพแทสเซียม ในช่วงแรกของการใช้ยาขับปัสสาวะไม่ว่าจะเป็นกลุ่มลูปหรือกลุ่มโทอะไซด์ จะเกิดการสูญเสียเกลือแร่ เช่น โซเดียมและโพแทสเซียมออกจากร่างกาย รวมถึงมีการสูญเสียน้ำออกจากร่างกายอีกด้วย ช่วงหนึ่งถึงสามสัปดาห์แรกหลังจากที่ใช้ยาขับปัสสาวะ ภาวะแทรกซ้อนจากการสูญเสียเกลือแร่และน้ำมักจะเกิดขึ้น แต่การใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มโทอะไซด์ในบางครั้ง ภาวะแทรกซ้อนข้างต้นนี้อาจใช้เวลายาวนานมากกว่า 3 สัปดาห์ในการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ในการศึกษาของ Much และ Decaux¹⁶ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มโทอะไซด์ ผู้ป่วยเหล่านี้มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับ SIADH เมื่อได้รับการรักษาด้วยน้ำเกลือออร์มัลปริมาณ 2 ลิตร และได้รับปริมาณโพแทสเซียมที่เหมาะสม ไตของผู้ป่วยเหล่านี้เก็บกักโซเดียมและโพแทสเซียมกลับคืนสู่ร่างกายรวม 600 มิลลิโมล เทียบเท่ากับผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการสูญเสียน้ำและเกลือแร่ในทางเดินอาหาร (641 มิลลิโมล) การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ประเด็นภาวะพร่องโซเดียมและโพแทสเซียมเป็นปัจจัยเสริมที่ทำให้เกิดโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มดังกล่าวได้อีกด้วย

แนวทางการรักษา

หลักการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มโทอะไซด์คือ ต้องหยุดการใช้ยากลุ่มดังกล่าวทันที และมองหาความเสี่ยงทั้งหมดของผู้ป่วยโดยเฉพาะความเสี่ยงที่

จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาเป็น osmotic demyelination syndrome (ODS) ซึ่งได้แก่ผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้¹⁷

- ผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดที่ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 105 มิลลิโมล/ลิตร และเป็นมานานเกิน 48 ชม.
- มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ
- ผู้ป่วยที่ติดสุรา
- ผู้ป่วยที่ทุพโภชนาการขาดสารอาหาร
- ผู้ป่วยโรคตับระยะท้าย

การเลือกสารน้ำหรือวิธีการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายให้คำนึงถึงประโยชน์และโทษที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษาและควรปรับเปลี่ยนวิธีการรักษาตามลักษณะของผู้ป่วยแต่ละราย โดยข้อพิจารณาในการติดตามผลการรักษาเพื่อป้องกันระดับโซเดียมที่อาจเพิ่มขึ้นเร็วเกินไป ได้แก่¹⁸

- ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและระดับโซเดียมต่ำกว่า 125 มิลลิโมล/ลิตร การรักษาด้วย 0.9% หรือ 3% โซเดียมคลอไรด์ โดยตั้งเป้าหมายให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นในอัตราที่ไม่เร็วเกินไปจะช่วยให้อาการทางระบบประสาทดีขึ้นได้เมื่อเทียบกับการจำกัดน้ำเพียงอย่างเดียว¹⁷
- ผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ควรได้รับการแก้ไขให้อยู่ในระดับปกติ
- ผู้ป่วยที่ไม่ทราบระยะเวลาว่าระดับโซเดียมต่ำกว่า 135 มิลลิโมล/ลิตร เป็นมานานเท่าใด ให้ถือว่าผู้ป่วยเป็นมาเกิน 48 ชม. และถ้าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนเป็น

ODS มาก ใน 24 ชม.แรกของการรักษา ไม่ควรให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นเกินกว่า 4-6 มิลลิโมล/ลิตร และทุก ๆ 24 ชม. หลังจากวันแรก ระดับโซเดียมในเลือดไม่ควรเพิ่มขึ้นเกินกว่าวันละ 8 มิลลิโมล/ลิตร ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงที่มีอาการทางระบบประสาทมาก เช่น ชี้นมมากหรือปลุกไม่ตื่น ชัก มีภาวะสมองบวม ควรรักษาด้วยน้ำเกลือ 3% โซเดียมคลอไรด์

- ควรเจาะติดตามอิเล็กโทรไลต์ทุก 2-4 ชม. หลังการรักษา
- ควรติดตามปริมาณปัสสาวะทุก ชม. โดยเฉพาะถ้ามีปริมาณปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นหลังการรักษาด้วยน้ำเกลือ และหากปริมาณปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นเกินกว่า 1 มล./กก./ชม.¹⁹ ให้รีบเจาะติดตามระดับโซเดียมในเลือดทันที เนื่องจากอาจมีระดับโซเดียมในเลือดที่เพิ่มมากขึ้นเร็วเกินไปและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ นอกจากนี้ควรติดตามความเข้มข้นของปัสสาวะด้วย เนื่องจากการให้น้ำเกลือจนภาวะที่ร่างกายขาดน้ำเริ่มดีขึ้น AVP จะหยุดการทำงานลงและไม่นานหลังจากนี้ปริมาณปัสสาวะจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นและปัสสาวะจะเริ่มจางมากขึ้นกว่าช่วงแรก

สรุป

การใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มโตะไซด์ในการรักษาผู้ป่วย ต้องทราบถึงภาวะโซเดียมในเลือดต่ำซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของยาเหล่านี้ แม้ว่าภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเกิดขึ้นได้น้อยมาก แต่การประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละรายก่อนการให้ยาเป็นสิ่งจำเป็นและสำคัญ เนื่องจากเราไม่สามารถบอกได้ล่วงหน้าว่าผู้ป่วยรายใดจะเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้น การติดตามผลอิเล็กโทรไลต์ในเลือดภายในหนึ่งถึงสามสัปดาห์หลังการได้รับยาขับปัสสาวะโตะไซด์ช่วยให้ตรวจพบภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้เร็วขึ้น สำหรับผู้ป่วยส่วนน้อยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำรุนแรงต้องได้รับการรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสม โดยที่การรักษาไม่ควรให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นเร็วเกินไปจนเกิดภาวะ ODS

เอกสารอ้างอิง

1. Ellison DH. Clinical pharmacology in diuretic use. Clin J Am Soc Nephrol. 2019; 14(8):1248–57.
2. George M, Brenner, Craig WS. Diuretics. In: George M, Brenner, Craig WS, editors. Brenner and Stevens' pharmacology. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 135-44.
3. Ewout JH, Christopher SW, David HE. Diuretics. In: Alan S.L. Yu, Glenn MC, Valerie AL, Philip AM, Karl S, Maarten WT, editors. Brenner and Rector's the kidney.

- 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 1708-40.
4. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-associated hyponatremia: clinical manifestations and pathophysiology. Am J Kidney Dis. 2020; 75(2):256-264.
5. Burst V, Grundmann F, Kubacki T, Greenberg A, Becker I, Rudolf D, et al. Thiazide-associated hyponatremia, report of the hyponatremia registry: An observational multicenter international study. Am J Nephrol. 2017; 45(5):420–30.
6. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. Ann Intern Med. 1989;110(1):24-30.
7. Barber J, McKeever TM, McDowell SE, Clayton JA, Ferner RE, Gordon RD, et al. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation?: TIH systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2015; 79(4):566–77.
8. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. J Geriatr Cardiol. 2016; 13:175-82.
9. Liamis G, Christidis D, Alexandridis G, Bairaktari E, Madias NE, Elisaf M. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. J Investig Med. 2007; 55(1):36–44.
10. Frenkel NJ, Vogt L, De Rooij SE, et al. Thiazide-induced hyponatraemia is associated with increased water intake and impaired urea-mediated water excretion at low plasma antidiuretic hormone and urine aquaporin-2. J Hypertens. 2015;33(3):627-633.
11. Li J, Hatano R, Xu S, Wan L, Yang L, Weinstein AM, et al. Gender difference in kidney electrolyte transport. I. Role of AT 1a receptor in thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter activity and expression in male and female mice. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2017; 313(2): F505–13.
12. Rojas-Vega L, Reyes-Castro LA, Ramirez V, Bautista-Perez R, Rafael C, Castañeda-Bueno M, et al. Ovarian hormones and prolactin increase renal NaCl cotransporter phosphorylation. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2015; 308(8): F799–808.

13. Schlanger LE, Bailey JL, Sands JM. Electrolytes in the aging. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; 17(4):308–19.
14. Hoorn EJ, Wetzels JFM. Prostaglandins in thiazide-induced hyponatraemia: do they hold water? *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13(11):665–6.
15. Ware JS, Wain LV, Channavajjhala SK, Jackson VE, Edwards E, Lu R, et al. Phenotypic and pharmacogenetic evaluation of patients with thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Invest.* 2017; 127(9):3367–74.
16. Musch W, Decaux G. Severe solute depletion in patients with hyponatremia due to diuretics despite biochemical pictures similar than those observed in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Nephron.* 2018;140(1): 31-38.
17. Joseph GV. Disorders of water balance. In: Alan S.L. Yu, Glenn MC, Valerie AL, Philip AM, Karl S, Maarten WT, editors. *Brenner and Rector's the kidney.* 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 443-95.
18. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and management of disorders of body tonicity-hyponatremia and hypernatremia: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75(2):272-286.
19. Buchkremer F, Segerer S, Bock A. Monitoring urine flow to prevent overcorrection of hyponatremia: derivation of a safe upper limit based on the Edelman Equation. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(1): 143–5.