

นิพนธ์ต้นฉบับ

ความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ โพแทสเซียมในเลือดต่ำในการใช้ยา Hydrochlorothiazide รักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูง

วิริยา พัฒนพูนสิน พ.บ.*

Abstract Prevalence and associated factors of hypokalemia in therapeutic use of hydrochlorothiazide in hypertensive patients

Wiriya Pattanapoosin M.D.*

* Department of Medicine, Banphotpisai Hospital, Nakhonsawan Province, Thailand.

J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2013;30:201-212

A cross-sectional study was conducted to determine the prevalence and factors that induced hypokalemia in treating hypertension with Hydrochlorothiazide 25 mg once daily. The 384 patients who diagnosed as hypertension and treated at outpatient unit of hospital in Nakhonsawan province during June 2012 to May 2013 were recruited into the study. The baseline data, medical history, physical examination and blood chemistry were recorded. The less than 3.5 mmol/l of serum potassium was determined as hypokalemia. Data was analyzed by using chi-square and t-test and reported the prevalence and associated factors.

The results revealed that the serum potassium levels of patients had a distribution ranging from 1.9 to 4.9 mmol/l and the prevalence of hypokalemia was 43.5 percent. Of these, mild hypokalemia (3.0-3.4 mmol/l) was 33.9 percent, moderate hypokalemia (2.5-2.9 mmol/l) was 9.1 percent and severe hypokalemia (< 2.5 mmol/l) was 0.5 percent. The significant protective factor that decreased hypokalemia was the combined using of Enalapril with Hydrochlorothiazide (OR= 0.43, 95 percent CI=0.28-0.65, p-value < 0.001)

* โรงพยาบาลบรรพตพิสัย จังหวัดนครสวรรค์

and the mean serum potassium of the combined Enalapril group was significantly higher than non-using group. (Mean diff= 0.23, 95 percent CI=0.14-0.31, p-value < 0.001)

In conclusion, the prevalence of hypokalemia in treatment hypertensive patients with Hydrochlorothiazide was very high. This study findings support the importance of assessing and monitoring the serum potassium level in every patient who treated with this drug.

Keywords : Prevalence, Associated factors, Hypokalemia, Hydrochlorothiazide, Hypertensive Patients

บทคัดย่อ

การศึกษาแบบตัดขวางนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อทราบความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่รักษาด้วยยา Hydrochlorothiazide ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวัน กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ที่มารักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลในจังหวัดนครสวรรค์ ระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2555 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2556 จำนวน 384 ราย โดยบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ชักประวัติ ตรวจร่างกายและส่งตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ โดยระดับโพแทสเซียมในเลือดที่น้อยกว่า 3.5 มิลลิโมลต่อลิตร จะวินิจฉัยภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ วิเคราะห์ข้อมูลโดยหาค่าความถี่ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและทดสอบปัจจัยที่มีผล โดยใช้สถิติ Chi-square และ t-test

ผลการศึกษาพบว่า ระดับโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วย มีการกระจายค่าอยู่ระหว่าง 1.9 - 4.9 มิลลิโมลต่อลิตร และพบความชุกของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเท่ากับร้อยละ 43.5 โดยมีระดับต่ำเล็กน้อย (3.0-3.4 มิลลิโมลต่อลิตร) ร้อยละ 33.9 ต่ำปานกลาง (2.5-2.9 มิลลิโมลต่อลิตร) ร้อยละ 9.1 และต่ำมาก (น้อยกว่า 2.5 มิลลิโมลต่อลิตร) ร้อยละ 0.5 และพบว่าการใช้ยา Enalapril ร่วมกับ Hydrochlorothiazide สามารถป้องกันภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=0.43, 95 percent CI=0.28-0.65, p-value < 0.001) โดยค่าเฉลี่ยระดับโพแทสเซียมในเลือดของกลุ่มที่ใช้ยา Enalapril สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Mean diff = 0.23, 95 percent CI=0.14-0.31, p-value <0.001)

โดยสรุป พบความชุกของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ที่รักษาด้วยยา Hydrochlorothiazide ก่อนข้างสูง จึงควรมีการประเมินและเฝ้าติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ทุกราย

คำสำคัญ : ความชุก, ปัจจัยที่สัมพันธ์, ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ, Hydrochlorothiazide, ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง

บทนำ

ความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ในกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง โดยจากรายงานสถิติสาธารณสุขในปี พ.ศ.2554 พบว่า อัตราการตายด้วยกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังมีอัตราเพิ่มขึ้น เช่นโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน (อัมพฤกษ์อัมพาต) มีอัตราเพิ่มขึ้นตั้งแต่ปี 2552 จาก 21 เป็น 30 คนต่อแสนประชากร ส่วนโรคความดันโลหิตสูงมีอัตราการตายเพิ่มขึ้นจาก 3.6 เป็น 5.7 คนต่อแสนประชากร¹ ดังนั้นการรักษาโรคความดันโลหิตสูงจึงมีความสำคัญในการลดอัตราการตายและการเกิดภาวะทุพพลภาพ ตลอดจนลดการสูญเสียต่อเศรษฐกิจและสังคมได้

ในเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาโรคความดันโลหิตสูงมีกันอย่างแพร่หลายและเป็นที่ยอมรับทั่วไป ซึ่งมีงานวิจัยหลายการศึกษา รวมถึง Anti-hypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) แสดงว่า ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Thiazide มีประสิทธิผลเท่าเทียมกับยาลดความดันโลหิตสูงกลุ่มอื่น ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด และแนะนำให้ใช้เป็นยาเริ่มต้นในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง² สอดคล้องกับรายงานของ JNC-7³ ที่ให้เลือกใช้กลุ่มยา Thiazide เป็นลำดับแรกในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง เช่นเดียวกับสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย ที่จัดทำแนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2555 โดยกำหนดให้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Thiazide คือ Hydrochlorothiazide (HCTZ) ขนาด 12.5 - 25 มิลลิกรัมต่อวัน ควรจะเป็นยามาตรฐานกลุ่มแรกสำหรับผู้สูงอายุพึงได้รับ เพราะได้รับการพิสูจน์ถึงประสิทธิภาพในการป้องกันการทำลายอวัยวะจากโรคความดันโลหิตสูง (target organ damage) ทั้งยังมีราคาถูก จึงเหมาะสมกับการใช้เพื่อรักษา

ประชากรส่วนใหญ่ของประเทศ⁴

ขณะที่มีรายงานหลายฉบับได้แสดงถึงความเสี่ยงไม่ปลอดภัยจากการใช้ยาขับปัสสาวะ เช่น Sisco-vick และคณะ⁵ ได้ศึกษาความเสี่ยงในการใช้ยาขับปัสสาวะรักษาความดันโลหิตสูง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Thiazide มีความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลันเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ใช้ โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา Thiazide ร่วมกับกลุ่มยาลดการเสียโพแทสเซียม (Potassium-sparing diuretic) มีความเสี่ยงต่ำกว่าผู้ที่ได้รับยา Thiazide เพียงอย่างเดียว เช่นเดียวกับ Cooper และคณะ⁶ ในโครงการ Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยาขับปัสสาวะและความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตด้วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยโรคหัวใจที่มีค่า ejection fraction น้อยกว่า 0.36 พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะโดยไม่มียาลดการเสียโพแทสเซียม มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยาขับปัสสาวะที่มีกลุ่มยาลดการเสียโพแทสเซียมร่วมด้วย และสันนิษฐานว่ายาขับปัสสาวะทำให้สมดุลเกลือแร่ผิดปกติ อาจเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายบกพร่อง ต่อมา Franse และคณะ⁷ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำกับการใช้ยาขับปัสสาวะ ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีความดันโลหิตสูงแบบ Systolic พบว่าผลในการป้องกันอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ในกลุ่มที่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภายหลังการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะไม่ประสบผลสำเร็จเท่ากับกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำ

ดังนั้นภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำอันเป็นผลแทรกซ้อนจากการใช้ยา จึงเป็นสิ่งที่ควรเฝ้าระวัง เนื่องจากยา HCTZ ยับยั้งการดูดซึมโซเดียมคลอไรด์ที่ตำแหน่ง distal convoluted tubule ของ

หน่วยไต ทำให้มีความพยายามในการดูดซึมโซเดียมกลับที่ตำแหน่ง collecting tubule ซึ่งอยู่ถัดไป ร่วมกับภาวะจากการขับปัสสาวะทำให้มีการหลั่งสาร aldosterone จากต่อมหมวกไตเพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการดูดซึมโซเดียมและขับโพแทสเซียมออกจากปัสสาวะตามกลไกการแลกเปลี่ยนมากขึ้น จึงเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ทั้งนี้ความรุนแรงขึ้นอยู่กับขนาดและระยะเวลาการใช้ยา แต่เมื่อมีการใช้ร่วมกับยาความดันโลหิตสูงกลุ่ม ACE inhibitor (Angiotensin converting enzyme inhibitors) หรือ ARBs (Angiotensin II receptor blockers) พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำได้⁸ นอกจากนี้การใช้ยาในกลุ่มลดการบวมคัดจมูก ขยายหลอดลม การใช้อินซูลินขนาดสูง ตลอดจนภาวะการขาดสารอาหาร โรคหัวใจล้มเหลว ดับแฉะ และผู้สูงอายุที่มีอัตราการกรองของเลือดที่ผ่านไตที่ลดลง ต่างมีผลต่อระดับโพแทสเซียมในเลือดด้วยเช่นกัน⁹⁻¹¹

สำหรับความชุกของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยากกลุ่ม Thiazide ในประเทศอังกฤษ โดยการศึกษาของ Toner และคณะ¹² ในผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะ Bendroflumethiazide ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ที่คลินิกความดันโลหิตสูง พบความชุกร้อยละ 19 โดยเพศหญิงมีความชุกของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ สูงกว่าชายอย่างมีนัยสำคัญ ส่วน Clayton และคณะ¹³ ทำการศึกษาในผู้ป่วยปฏุนิยม ที่ใช้ยา Bendroflumethiazide และ Metolazone ขนาด 2.5 - 5 มิลลิกรัมต่อวัน พบความชุกของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำร้อยละ 8.5 ในประเทศสหรัฐอเมริกา Tierney และคณะ¹⁴ ได้ทำการศึกษาระดับโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยที่ส่วนใหญ่ใช้ยาขับปัสสาวะ HCTZ มาเป็นเวลานานที่แผนกผู้ป่วยนอก พบอัตราการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม Thiazide ร้อยละ 23.5

ส่วนการศึกษาของ Bloomfield และคณะ¹⁵ ในผู้ป่วยคลินิกความดันโลหิตสูงที่รักษาด้วยยา HCTZ ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวัน นานกว่า 6 เดือน พบอัตราการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำร้อยละ 52 ในเกาะฮ่องกงของประเทศจีน Jiang และคณะ¹⁶ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของการรักษาผู้ป่วยด้วยยาความดันโลหิตสูงกับระดับโซเดียมและโพแทสเซียมในเลือด พบความชุกของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ใช้กลุ่มยา Thiazide ร้อยละ 11.8 ในปี พ.ศ.2549 Zillich และคณะ¹⁷ ได้รวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Thiazide กับระดับโพแทสเซียมในเลือดและการเกิดโรคเบาหวาน ตั้งแต่ปี พ.ศ.2509 ถึงเดือนมิถุนายน ปี พ.ศ.2547 โดยประมาณ การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ หลังผู้ป่วยได้รับยากลุ่มนี้ที่อัตราน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50

เนื่องจากภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำมีความสำคัญและพบได้บ่อยในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่รักษาด้วยยาขับปัสสาวะ แต่จากการทบทวนในเวชปฏิบัติพบว่า ผู้ป่วยจำนวนมากขาดการตรวจประเมินภาวะดังกล่าว ประกอบกับการศึกษาด้านความชุก ตลอดจนปัจจัยที่เกี่ยวข้องในประเทศไทยมีจำนวนน้อย โดยเฉพาะพื้นที่ชนบท ซึ่งมีการใช้ยา HCTZ และกลุ่มยา ACE inhibitor เช่น Enalapril กันอย่างแพร่หลาย ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาในเรื่องนี้ เพื่อทราบขนาดปัญหาและปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เพื่อนำมาใช้ในการวางแผนปรับปรุงการดูแลผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มารับบริการในโรงพยาบาลบรรพตพิสัยให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นแบบตัดขวาง (Cross-sectional study) กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาคือ ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ที่ได้รับการรักษาด้วย

ยา HCTZ ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวัน ที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลบรรพตพิสัย จังหวัดนครสวรรค์ ระหว่างเดือน มิถุนายน พ.ศ.2555 ถึง พฤษภาคม พ.ศ.2556 ตามลำดับ โดยมีคุณลักษณะดังนี้

1. รับประทานยา HCTZ ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างต่อเนื่อง

2. ไม่มีประวัติโรคประจำตัวหรือการใช้ยา รักษา กลุ่มโรคเรื้อรังอื่น

ขนาดประชากร (sample size)

ที่มาของขนาดตัวอย่าง

n = กลุ่มตัวอย่างที่ต้องการศึกษา

p = ค่าประมาณของความชุกจากการ

ทบทวนวรรณกรรม = 0.5¹⁷

d = ค่าความคลาดเคลื่อนของค่าประมาณที่ยอมให้เกิดขึ้นได้ การศึกษานี้กำหนดที่ร้อยละ 10 ของความชุก

z = 1.96 ที่ค่า confident interval เป็นร้อยละ 95

แทนค่าในสูตร $n = z^2_{\alpha/2} p (1-p) / d^2 = 1.96 \times 1.96 \times 0.5 \times 0.5 / 0.05 \times 0.05$

$n = 384$

วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

1. นัดหมายผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการ ที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลบรรพตพิสัย

2. ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการวัดความดันโลหิต ซ้ำหน้าหน้า วัดส่วนสูง ตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ ครอบคลุมค่าโพแทสเซียมในเลือด และอัตราการกรองของเลือดที่ผ่านไต คำนวณด้วยสูตร CKD-EPI¹⁸ บันทึกผลในเวชระเบียน

3. ผู้วิจัยทำการตรวจทางเวชปฏิบัติและทบทวนข้อมูล ชักประวัติการใช้ยาในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษา โดยกำหนดให้ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ คือค่าโพแทสเซียม ที่น้อยกว่า 3.5

มิลลิโมลต่อลิตร และภาวะโพแทสเซียมในเลือดปกติ คือค่าโพแทสเซียม ในช่วงระหว่าง 3.5 – 5.4 มิลลิโมลต่อลิตร¹⁹

4. ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีคุณลักษณะดังที่กำหนดไว้ตามลำดับ จนครบจำนวนประชากรที่คำนวณ และนำข้อมูลทั้งบันทึกได้มาทำการประมวลผล ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป วิเคราะห์ข้อมูลโดยหาค่าความถี่ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและทดสอบความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผล โดยใช้สถิติ Chi-square test และ t-test โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั้งหมด 384 ราย เป็นเพศหญิงร้อยละ 66.9 และชายร้อยละ 33.1 อัตราส่วนเพศหญิง: ชาย เท่ากับ 2:1 โดยมีอายุเฉลี่ย 60.5 ± 10.8 ปี เป็นกลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปี ร้อยละ 46.4 ตั้งแต่ 60 – 79 ปี ร้อยละ 50 และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี ร้อยละ 3.6 ส่วนใหญ่มีอาชีพเกษตรกรร้อยละ 57.0 รองลงมาคือรับจ้าง ร้อยละ 36.2 ค้าขายร้อยละ 4.4 เป็นข้าราชการบำนาญร้อยละ 1.8 และไม่มีอาชีพร้อยละ 0.5

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะอ้วน²⁰ คือมีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 จำนวนร้อยละ 63.3 น้ำหนักปกติในช่วงดัชนีมวลกาย 18.5 – 24.9 ร้อยละ 33.6 และมีภาวะผอมคือ ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 เพียงร้อยละ 3.1

ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของเลือดที่ผ่านไตของกลุ่มผู้ป่วยคือ 68.5 ± 21.7 มล./นาที/1.73 ตรม. โดยมีค่าน้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตรม. ซึ่งเป็นเกณฑ์เฝ้าระวังภาวะไตบกพร่องตามเวชปฏิบัติ¹⁸ ร้อยละ 37.5 และพบค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที/1.73 ตรม. ร้อยละ 62.5

ยารักษาความดันโลหิตสูง 3 อันดับแรกที่ได้รับ ในเลือดได้รับ Simvastatin ร้อยละ 19.8 และ
 ป่วยใช้ร่วมกับยา HCTZ มากที่สุดคือ Enalapril Gemfibrozil ร้อยละ 2.9 ส่วนยากลุ่ม Aspirin ได้
 ร้อยละ 55.5 รองลงมาคือ Amlodipine ร้อยละ 5.2 ดังตารางที่ 1
 41.4 และ Atenolol ร้อยละ 25.8 กลุ่มยาลดไขมัน

ตารางที่ 1 กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับยา Hydrochlorothiazide ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อ
 วัน ที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลบรรพตพิสัย ช่วงเดือน มิถุนายน พ.ศ.2555 - พฤษภาคม
 พ.ศ.2556

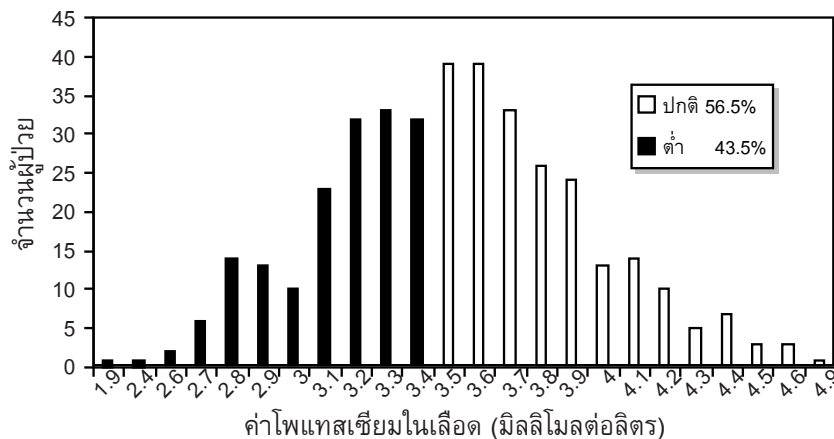
ลักษณะของผู้ป่วย	จำนวน (N=384)	ร้อยละ
เพศ		
หญิง	257	66.9
ชาย	127	33.1
อายุ		
< 60 ปี	178	46.4
60 – 79 ปี	192	50.0
≥ 80 ปี	14	3.6
Mean ± SD, Min, Max	60.5 ± 10.8, 36, 86	
อาชีพ		
เกษตรกร	219	57.0
รับจ้าง	139	36.2
ค้าขาย	17	4.4
ข้าราชการบำนาญ	7	1.8
ไม่มีอาชีพ	2	0.5
ดัชนีมวลกาย (กก./เมตร²)		
< 18.5 (ผอม)	12	3.1
18.5 – 24.9 (ปกติ)	129	33.6
≥ 25 (อ้วน)	243	63.3
Mean ± SD, Min, Max	26.4 ± 4.5, 14.8, 39.6	
ค่าอัตราการกรองของเลือดที่ผ่านไต (มล./นาที/1.73 ตรม.)		
< 60	144	37.5
≥ 60	240	62.5
Mean ± SD, Min, Max	68.5 ± 21.7, 18, 120	

ตารางที่ 1 กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับยา Hydrochlorothiazide ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวัน ที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลบรรพตพิสัย ช่วงเดือน มิถุนายน พ.ศ.2555 - พฤษภาคม พ.ศ.2556 (ต่อ)

ลักษณะของผู้ป่วย	จำนวน (N=384)	ร้อยละ
ยาที่ได้รับร่วมกับ HCTZ		
Enalapril	213	55.5
Amlodipine	159	41.4
Atenolol	99	25.8
Prazosin	7	1.8
Propanolol	2	0.5
Losartan	1	0.3
Aspirin	20	5.2
Simvastatin	76	19.8
Gemfibrozil	11	2.9
Calcium	5	1.3

ผู้ป่วยทั้งหมด 384 ราย มีการกระจายของค่าโพแทสเซียมในเลือดระหว่าง 1.9 - 4.9 มิลลิโมลต่อลิตร พบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ จำนวน 167 ราย คิดเป็นความชุก

ร้อยละ 43.5 โดยมีระดับต่ำเล็กน้อย (3.0-3.4 มิลลิโมลต่อลิตร) ร้อยละ 33.9 ต่ำปานกลาง (2.5-2.9 มิลลิโมลต่อลิตร) ร้อยละ 9.1 และต่ำมาก (น้อยกว่า 2.5 มิลลิโมลต่อลิตร) ร้อยละ 0.5 ดังรูปภาพที่ 1



ภาพที่ 1 การกระจายของค่าโพแทสเซียมในเลือด ในกลุ่มตัวอย่าง 384 ราย

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ พบว่าปัจจัยเพศ อายุ ดัชนีมวลกาย อัตราการกรองของเลือดที่ผ่านไต และระยะเวลาการใช้ยา HCTZ ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ยกเว้นปัจจัยการ

ใช้ยา Enalapril ร่วมกับ HCTZ ที่พบว่ามีความสัมพันธ์ในลักษณะป้องกันภาวะโพแทสเซียมต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=0.43, 95% CI=0.28-0.65, p-value <0.001) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (N=384)

ปัจจัยที่ศึกษา	ภาวะโพแทสเซียมในเลือด		OR	95% CI	p-value
	ต่ำ N=167(43.5%)	ปกติ N=217(56.5%)			
เพศ					
หญิง	112(67.1)	145 (66.8)	1.01	0.66-1.55	0.960
ชาย	55 (32.9)	72 (33.2)			
อายุ					
< 60 ปี	80 (47.9)	98 (45.2)	1.18	0.75-1.67	0.593
≥ 60 ปี	87 (52.1)	119 (54.8)			
ดัชนีมวลกาย (กก./เมตร²)					
≥ 25 (อ้วน)	104 (62.3)	139 (64.1)	0.96	0.30-3.09	0.938
18.5 – 24.9 (ปกติ)	58 (34.7)	71 (32.7)	0.87	0.26-2.90	0.826
< 18.5 (ผอม)	5 (3.0)	7 (3.2)			
อัตราการกรองของเลือดที่ผ่านไต (มล./นาที/1.73 ตรม.)					
< 60	58 (34.7)	86 (39.6)	0.81	0.53-1.23	0.325
≥ 60	109 (65.3)	131 (60.4)			
ระยะเวลารับยา HCTZ					
> 2 ปี	101 (60.5)	136 (62.7)	1.06	0.63-1.79	0.833
1 – 2 ปี	33 (19.8)	39 (18.0)	0.93	0.49-1.78	0.823
< 1 ปี	33 (19.8)	42 (19.4)			
ยา Enalapril					
ใช้	73 (43.7)	140(64.5)	0.43	0.28-0.65	< 0.001
ไม่ใช้	94 (56.3)	77 (35.5)			

เมื่อเปรียบเทียบค่าโพแทสเซียมในเลือดของกลุ่มตัวอย่าง ที่ใช้และไม่ใช้ยา Enalapril ร่วมกับ HCTZ พบว่า ค่าโพแทสเซียมในเลือดของกลุ่มตัวอย่างมีความแตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ใช้

ยา Enalapril มีค่าโพแทสเซียมในเลือดโดยเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Mean diff= 0.23, 95 percent CI= 0.14-0.31, p-value < 0.001) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบค่าโพแทสเซียมในเลือด ของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้และไม่ใช้ยา Enalapril

การใช้ยา Enalapril	ค่าเฉลี่ยโพแทสเซียมในเลือด และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (มิลลิโมลต่อลิตร)	t	ค่าเฉลี่ยของผลต่าง และค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน	95% CI	p-value
ใช้	3.62 ± 0.42	5.31	0.23 ± 0.04	0.14-0.31	< 0.001
ไม่ใช้	3.39 ± 0.41				

วิจารณ์

ผลการศึกษาพบว่าความชุกของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่รักษาด้วยยา HCTZ ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวัน ที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลบรรพตพิสัย คิดเป็นร้อยละ 43.5 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Bloomfield และคณะ¹⁵ คือพบประมาณร้อยละ 52 แต่สูงกว่าการศึกษาในประเทศจีนของ Jiang และคณะ¹⁶ ซึ่งเป็นชาวเอเชีย โดยพบเพียงร้อยละ 11.8 อาจเนื่องจากความแตกต่างด้านระยะเวลาการใช้ยา ที่ Jiang และคณะศึกษา¹⁶ คือเพียง 8 สัปดาห์ หลังจากใช้ยาขับปัสสาวะ ในขณะที่การศึกษาของ Bloomfield และคณะ¹⁵ ประเมินผลในผู้ป่วยที่ใช้ยามานานมากกว่า 6 เดือน อีกทั้งอาจเกิดจากวิถีชีวิตตลอดจนพฤติกรรมการบริโภคอาหาร ที่ทำให้ระดับพื้นฐานโพแทสเซียมในเลือดมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ

ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำระดับเล็กน้อยร้อยละ 33.9 และระดับต่ำปานกลางร้อยละ 9.1 ไม่ปรากฏอาการทางคลินิก โดยได้รับการแก้ไขเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อน และติดตามตรวจเลือด จนระดับโพแทสเซียมในเลือดปกติ ส่วนผู้ป่วยที่มีโพแทสเซียมในเลือดต่ำระดับมาก จำนวนร้อยละ 0.5 ปรากฏเพียงอาการแสดงคือ เหนื่อย อ่อนแรง เล็กน้อย โดยพบผู้ป่วยสูงอายุหนึ่งรายที่ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำรุนแรงคือ 1.9 มิลลิโมลต่อ

ลิตร เมื่อติดตามอาการ พบว่ามีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเรื้อรังและจำเป็นต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติม เพื่อเฝ้าระวังโรคร่วม เช่น ภาวะไทรอยด์เป็นพิษและ primary aldosteronism ในขั้นตอนการตรวจรักษาและวินิจฉัยต่อไป ทั้งนี้ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับอาการของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำระดับเล็กน้อย (3.0-3.5 มิลลิโมลต่อลิตร) มักไม่ปรากฏอาการ ส่วนอาการเช่น เหนื่อย อ่อนแรง ท้องผูก จะพบได้บ่อยขึ้น เมื่อระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำมากขึ้น โดยเมื่อต่ำกว่าระดับ 2.5 มิลลิโมลต่อลิตร จะสามารถเกิดภาวะกล้ามเนื้อตาย และเมื่อต่ำกว่า 2.0 มิลลิโมลต่อลิตร สามารถเกิดภาวะอัมพาตจนระบบการหายใจผิดปกติในที่สุด ซึ่งอาการจะปรากฏเมื่อโพแทสเซียมในเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว ด้านการทำงานของหัวใจนั้นพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโรคหัวใจมาก่อน มักไม่พบอาการผิดปกติแม้ว่าระดับโพแทสเซียมในเลือดจะลดลงต่ำกว่า 3.0 มิลลิโมลต่อลิตร แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคหัวใจขาดเลือด หัวใจล้มเหลว หรือหัวใจโต กลับพบความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ง่าย แม้ว่าโพแทสเซียมในเลือดจะมีระดับต่ำเพียงเล็กน้อยหรือปานกลาง⁹

การศึกษานี้พบว่าปัจจัยด้านเพศ อายุ ดัชนีมวลกาย อัตราการกรองของเลือดที่ผ่านไต และระยะเวลาการใช้ยา HCTZ ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษา

ของ Toner และคณะ¹² ที่พบความชุกของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในเพศหญิงสูงกว่าชายอย่างมีนัยสำคัญ และไม่สอดคล้องกับรายงานบทความของ Flamenbaum¹⁰ ที่แสดงว่าผู้สูงอายุที่ใชยาขับปัสสาวะมีโอกาสเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำได้มากกว่า เนื่องจากอัตราการกรองของเลือดที่ผ่านไตลดลงตามอายุ มีผลให้ยาถูกขับออกจากร่างกายได้น้อยลง รวมไปถึงการทานอาหารที่มีโพแทสเซียมลดลงในผู้สูงอายุ เป็นปัจจัยทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้พบว่าสอดคล้องกับการศึกษาของ Clayton และคณะ¹³ ที่พบว่าปัจจัยเพศและอายุไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ในผู้ป่วยที่ใชยาขับปัสสาวะ Thiazide ส่วนการศึกษาของ Tierney และคณะ¹⁴ กลับพบว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ขณะอายุที่มากขึ้นและการทำงานของไตที่ลดลง ปรากฏเป็นปัจจัยป้องกัน โดยที่ระยะเวลาการใชยาระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในลักษณะการป้องกันภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในการศึกษานี้คือ การใชยา Enalapril โดยพบว่าผู้ป่วยที่ใชยา Enalapril ร่วมกับ HCTZ มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ใชยา Enalapril โดยค่าเฉลี่ยโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยที่ใชยา Enalapril มีระดับสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ใช้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Griffing และคณะ²¹ ที่พบว่าผู้ป่วยที่ใชยา Enalapril นานกว่า 28 วัน สามารถป้องกันภาวะ Aldosterone สูง และภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจากการใชยาขับปัสสาวะได้ สอดคล้องกับรายงานของ Weinberger²² ที่เสนอการใชยากลุ่ม ACEI ร่วมกับยาขับปัสสาวะ เป็นทางเลือกในการ

รักษาโรคความดันโลหิตสูง เพื่อป้องกันภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ และอาการไม่พึงประสงค์อื่นของยาขับปัสสาวะ

สรุปและข้อเสนอแนะ

1. บุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักและเฝ้าระวังภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา HCTZ เนื่องจากพบความชุกค่อนข้างมากและส่วนใหญ่ไม่ปรากฏอาการแสดงทางคลินิก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะโรคหัวใจซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลันเมื่อมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำร่วมด้วย

2. ในการศึกษาครั้งต่อไป ควรทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อศึกษาลักษณะอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ โดยควรเปรียบเทียบการใชยา HCTZ ขนาด 12.5 และ 25 มิลลิกรัม ทั้งประสิทธิผลในการควบคุมระดับความดันโลหิต และผลต่อระดับโพแทสเซียมในเลือดของทั้งสองกลุ่ม เพื่อประโยชน์ในการรักษาและลดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ รวมทั้งการศึกษาโดยเปรียบเทียบปัจจัยต่างๆในกลุ่มผู้ป่วยที่โพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.0 มิลลิโมลต่อลิตร กับกลุ่มปกติ อาจทำให้ปัจจัยที่มีผลเด่นชัดขึ้นซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการวางแผนการเฝ้าระวังภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ และมีความสำคัญทางคลินิกมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่คลินิกความดันโลหิตสูง โรงพยาบาลบรรพตพิสัย ที่มีส่วนร่วมในการเก็บข้อมูลผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. กระทรวงสาธารณสุข, กรมควบคุมโรค สำนักโรคไม่ติดต่อ. รายงานประจำปี 2555 (ANNUAL REPORT 2012). นนทบุรี: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก ในพระบรมราชูปถัมภ์; 2555:53.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
3. Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003; 42:1206-52.
4. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ.2555 (Thai Guidelines on The Treatment of Hypertension update 2012). พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: บริษัท อ้วนน้ำพริ้นติ้ง จำกัด; 2555:29.
5. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. N Engl J Med 1994;330:1852-7.
6. Cooper H, Dries D, Davis C, Li Shen Y, Domanski M. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1999;100:1311-5.
7. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. Hypertension 2000; 35:1025-30.
8. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med 2009;361:2153-64.
9. Gennari FJ. Current Concepts Hypokalemia. N Engl J Med 1998; 339: 451-8.
10. Flamenbaum W. Diuretic use in the elderly: potential for diuretic-induced hypokalemia. Am J Cardiol 1986; 57: 38A-43A.
11. Morgan DB, Davidson C. Hypokalaemia and diuretics: an analysis of publications. BMJ 1980;280:905-8.
12. Toner JM, Ramsay LE. Thiazide-induced hypokalaemia; prevalence higher in women. Br J Clin Pharmacol 1984;18:449-52.
13. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. Br J Clin Pharmacol 2006 ;61:87-95.
14. Tierney WM, McDonald CJ, McCabe G. Serum potassium testing in diuretic-treated outpatients. A multivariate approach. Med Decis Making 1985;5:89-104.
15. Bloomfield RL, Wilson DJ, Buckalew VM

- Jr. The incidence of diuretic-induced hypokalemia in two distinct clinic settings. *J Clin Hypertens* 1986; 2:331–8.
16. Jiang JY, Wong MC, Ali MK, Griffiths, et al. Association of antihypertensive monotherapy with serum sodium and potassium levels in Chinese patients. *American Journal of Hypertension* 2009, 22:243–9.
17. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide Diuretics, Potassium and the development of Diabetes. A quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219–24.
18. กระทรวงสาธารณสุข, สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. แนวทางการตรวจคัดกรองและดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเบาหวานและความดันโลหิตสูง. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2555: 4–5.
19. Alderman MH, Piller LB, Ford CE, Probstfield JL, Oparil S, Cushman WC, et al. Clinical significance of incident hypokalemia and hyperkalemia in treated hypertensive patients in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Hypertension* 2012;59:926–33.
20. World Health Organisation. Obesity: Preventing and managing the global epi-demic. WHO Consultation on Obesity; 1997 June 3–5, 1997. Report No.:WHO/NUT/NCD/98.1.
21. Griffing GT, Sindler BH, Aurecchia SA, Melby JC. Reversal of diuretic-induced secondary hyperaldosteronism and hypokalaemia by enalapril (MK-421): A new angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Metabolism* 1983;32:711–6.
22. Weinberger MH. Angiotensin converting enzyme inhibitors enhance the antihypertensive efficacy of diuretics and blunt or prevent adverse metabolic effects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 Suppl. 3: S1–S4.