

## การทวนสอบเครื่องมือประเมินความเสี่ยงภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในจังหวัดแพร่

สาธิน ศรีนวล ภ.บ.<sup>1\*</sup>

สุกฤษฎี กาญจนสุระกิจ ภ.บ.(บริหารเภสัชกรรม)<sup>1,2</sup>

สฐพรธรรฐ คำร้อง ภ.บ.<sup>1</sup>

ขุนบุรุษ แก้วมีสุข วศ.ม.<sup>3</sup>

จิระประภา เตชะ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลแพร่

<sup>2</sup>คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

<sup>3</sup>กลุ่มงานสารสนเทศทางการแพทย์ โรงพยาบาลแพร่

<sup>4</sup>นิสิตคณะเภสัชศาสตร์ สาขาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

\*ผู้แต่งหลัก e-mail: s\_srinual@yahoo.com

### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา :** ความดันโลหิตสูงเป็นโรคเรื้อรังที่พบได้โดยทั่วไปและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ในการรักษาใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาอื่น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) ซึ่งนำไปสู่การเจ็บป่วยและการเสียชีวิตได้ เครื่องมือคัดกรองภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (คะแนน ABCDF-S) ต้องมีการทวนสอบความถูกต้องแม่นยำเพื่อขยายการนำไปใช้ได้โดยทั่วไป

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาความสัมพันธ์และปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide และเพื่อทวนสอบความถูกต้องของเครื่องมือคัดกรองภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

**วิธีการศึกษา :** เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective cohort study) รูปแบบเชิงพรรณนา ใช้สถิติเชิงอนุมานเพื่อทดสอบสมมติฐาน ได้แก่ ไค-สแควร์ (Chi-square) ใช้อัตราส่วนออก (odds ratio) คำนวณหาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยง และใช้ receiver operator characteristic (ROC) curve ประเมินประสิทธิภาพโดยรวมของเครื่องมือเพื่อทำนายภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide จากฐานข้อมูลผู้ป่วยจากโรงพยาบาลในจังหวัดแพร่ ช่วงระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2559 จนถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ.2562

**ผลการศึกษา :** จากการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับภาวะโซเดียมในเลือดต่ำและให้คะแนนการคัดกรองตามเกณฑ์ของเครื่องมือ ABCDF-S แล้ว ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (score  $\geq 8$ ) พบว่ามี ความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำ ร้อยละ 88.81, 84.13 และ 86.62 ตามลำดับ ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (score  $\leq 6$ ) มีความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำ ร้อยละ 84.13, 88.81 และ 86.62 ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ การให้คะแนนจุดตัดเพื่อทำนายกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงและความเสี่ยงต่ำ ยืนยันตามข้อมูล AuROC ร้อยละ 98.06

**สรุปผล :** เครื่องมือ ABCDF-S score สามารถใช้ทำนายภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้ดี มีความแม่นยำ เมื่อนำมาทดสอบในกลุ่มผู้ป่วยทั้งจังหวัดแพร่ ยังยืนยันผลลัพธ์ที่ดี เภสัชกรที่ปฏิบัติงานเภสัชกรรมคลินิกและแพทย์สามารถใช้ประเมินความเสี่ยงการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้ง่าย ควรพิจารณาใช้เครื่องมือนี้ในช่วงเริ่มต้นของการสั่งใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide จะเกิดประโยชน์สูงสุด

**คำสำคัญ:** การทวนสอบ; ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ; ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide

## Validation of a Hyponatremia Screening Tool (ABCDF-S score) for Patients with Hypertension Using Thiazide Diuretic Agents in Phrae Province

Sathin Srinuan, B.Pharm<sup>1\*</sup>

Sukrit Kanchanasurakit, PharmD.<sup>1,2</sup>

Satapat Kumrong, B.Pharm<sup>1</sup>

Khunburut Kaewmesuk, M.Eng<sup>3</sup>

Jiraprapa Decha<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Phrae Hospital

<sup>2</sup>School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao

<sup>3</sup>Medical Information Department, Phrae Hospital

<sup>4</sup>Division of Pharmacy Practice student, School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao

\*Corresponding author, e-mail: s\_srinuan@yahoo.com

### Abstract

**Background** : High blood pressure is a common chronic disease with increasing tendency. In treatment, thiazide drugs are used as monotherapy or in combination with other drugs. The most common adverse reactions are hyponatremia, which can lead to illness and death. The hyponatremia screening tool (ABCDF-S score) requires validation to expand its general use.

**Objectives** : To study the associations and risk factors associated with hyponatremia in hypertensive patients using thiazide diuretics and to verify the validity of the hyponatremia screening tool.

**Methods** : A retrospective cohort study, descriptive statistics were used to test the hypothesis: Chi-square, odds ratio to calculate risk factor association, and receiver operator characteristic (ROC) curve to assess the overall efficiency of the instrument to predict hyponatremia. Data of hypertensive patients using thiazide diuretics were collected from a patient database from a hospital in Phrae province. For the period from 1 October 2016 to 30 September 2019

**Results** : An analysis of risk factors associated with hyponatremia and screening scores based on the ABCDF-S score were evaluated in the high-risk group (score  $\geq 8$ ) demonstrating sensitivity, specificity and accuracy: 88.81%, 84.13 and 86.62, respectively. In the low-risk group (score  $\leq 6$ ) sensitivity, specificity and accuracy were shown to be 84.13%, 88.81% and 86.62, respectively, which were within the statistical criteria. Cut-off scoring to predict high- and low-risk groups confirmed according to AuROC data 98.06%

**Conclusion** : The ABCDF-S score tool can be used to predict hyponatremia with good accuracy when tested in all patients. Clinical pharmacists and physicians can easily assess the risk of hyponatremia. This tool should be considered at the beginning of prescribing thiazide diuretics for maximum benefit.

**Keywords**: validation; hyponatremia; thiazide diuretics

## บทนำ

ความดันโลหิตสูงเป็นโรคเรื้อรังที่พบได้โดยทั่วไปหนึ่งในสี่ของประชากรผู้ใหญ่ทั่วโลกเป็นโรคความดันโลหิตสูงและแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 29 ภายในปี พ.ศ. 2568<sup>1</sup> ในผู้สูงอายุอาการป่วยและเสียชีวิตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทั่วโลก เป็นความท้าทายด้านสาธารณสุขของโลกในด้านโรคหัวใจและหลอดเลือด ความดันโลหิตสูงเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ความพยายามในการควบคุมความดันโลหิตสูงสามารถทำได้โดยการวินิจฉัยและให้การรักษาตามความเหมาะสมโดยเร็ว<sup>2</sup>

ในประเทศไทย จากข้อมูลสถิติของสำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขพบว่าผู้เสียชีวิตจากสาเหตุความดันโลหิตสูงมีแนวโน้มสูงขึ้นโดยตลอด ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 จำนวน 3,684 คน ปี 2556 จำนวน 5,165 คน ปี 2557 จำนวน 7,115 คน และ ปี 2558 มีจำนวนสูงถึง 7,578 คน ตามลำดับ ข้อมูลการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 4 (ปี 2551-2552) พบว่า ประชากรไทยที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไป มีอัตราความชุกของภาวะความดันโลหิตสูงร้อยละ 21.4 และผลการสำรวจครั้งที่ 5 อัตราความชุกของภาวะความดันโลหิตสูงเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 24.7 หรือ ประมาณทุก ๆ 1 ใน 4 คนของประชากรไทยที่เป็นผู้ใหญ่มีภาวะความดันโลหิตสูง และสิ่งที่น่าวิตกอย่างยิ่งคือ ในจำนวนผู้ที่มีความดันโลหิตสูง ร้อยละ 60 ในเพศชาย และร้อยละ 40 ในเพศหญิง ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อน ร้อยละ 8-9 ได้รับการวินิจฉัยแต่ไม่ได้รับการรักษา และในกลุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาพบว่าจำนวนประมาณน้อยกว่า 1 ใน 4 ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์ ซึ่งมีเพียง 1 ใน 4 ที่ได้รับการรักษาและควบคุมความดันโลหิตได้<sup>3</sup> สอดคล้องกับการสำรวจทั้งประเทศไทยในปี พ.ศ. 2557-2558 แสดงว่า ในกลุ่มโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้มีความชุกร้อยละ 24.6<sup>4</sup>

สถานการณ์โรคหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญในประเทศไทย จากรายงานของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ระหว่างปี พ.ศ. 2553 ถึง พ.ศ. 2558 พบว่า

การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองและหลอดเลือดหัวใจของประชาชนไทยเพิ่มสูงขึ้น โดยผู้ชายเสียชีวิตจากโรคดังกล่าวสูงกว่าผู้หญิงเกือบเท่าตัวในเกือบทุกกลุ่มอายุ ยกเว้นในกลุ่มที่อายุมากกว่า 70 ปี มีอัตราการเสียชีวิตที่ไม่ต่างกันระหว่างเพศชายและเพศหญิง ในปี พ.ศ. 2558 กระทรวงสาธารณสุขได้รายงานการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งประเทศรวม 18,922 คน (คิดเป็น 28.9 คนต่อประชากรหนึ่งแสนราย) และรายงานการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองรวม 27,884 คน (คิดเป็น 42.6 คนต่อประชากรหนึ่งแสนราย) หากสามารถควบคุมโรคความดันโลหิตสูงในประเทศไทยให้ได้ผลดีขึ้นจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดลงได้อย่างแน่นอน<sup>5</sup>

แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงของประเทศไทย ได้แนะนำการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ในการรักษาเป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาอื่น<sup>5,6,7</sup> พบว่ามีรายงานหลายฉบับที่แสดงถึงความปลอดภัยจากยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือการเกิดสมดุกลีเกอโรไลต์ในร่างกายผิดปกติไป หนึ่งในนั้นคือการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ<sup>8,9,10</sup> ซึ่งในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ในการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide จำนวนมาก การเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ อาการทางคลินิกของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำแสดงตั้งแต่ปานกลางถึงรุนแรง โดยในระดับรุนแรงจะพบความเข้มข้นของโซเดียมในเลือดอยู่ระหว่าง 110-114 mEq/L สัมพันธ์กับอาการชัก ก้านสมองเคลื่อน (brainstem herniation) โคมาและเสียชีวิต มีรายงานพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดรุนแรง ร้อยละ 2.6-6.2 โดยทั่วไปแล้วเกือบทุกกรณีของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่รุนแรงเชื่อมโยงกับการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide<sup>11</sup>

ปัจจุบัน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลแพร่ ใช้เครื่องมือ ABCDF-S score<sup>11</sup> เป็นเครื่องมือคัดกรองทางคลินิกอย่างง่ายสำหรับคัดกรองหาความเสี่ยงการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ใน

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงใช้ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก 6 ชนิด ได้แก่ อายุ  $\geq 65$  ปี การใช้ยากลุ่ม benzodiazepine ประวัติ cerebrovascular accident ขนาดยา hydrochlorothiazide  $\geq 25$  mg เพศหญิงและการใช้ยากลุ่ม statin จะถูกรวมอยู่ในคะแนน ABCDF-S ให้ดัชนีการทำนายที่เป็นประโยชน์สำหรับภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide การใช้เครื่องมือ ABCDF-S score ยังมีข้อจำกัดในการพัฒนาโดยใช้ฐานข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลแพร์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขที่ให้บริการในระดับทุติยภูมิ-ตติยภูมิต่างกัน การนำเครื่องมือดังกล่าวไปใช้ให้ครอบครัวกลุ่มผู้ป่วยระดับปฐมภูมิ ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยหลักของโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดแพร์ จำเป็นต้องทวนสอบเครื่องมือว่ามีความเที่ยงตรงและประสิทธิภาพเพียงพอจะประกันประโยชน์ที่เภสัชกรได้รับในการปฏิบัติทางคลินิกตามปกติ นอกจากนี้ ผู้ให้บริการทางการแพทย์ในระดับปฐมภูมิสามารถใช้คะแนนการคัดกรองนี้เพื่อประเมินภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น

### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์และปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide และเพื่อทวนสอบ (Validation) ความสัมพันธ์ของเครื่องมือคัดกรอง ABCDF-S ที่ใช้ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก 6 ชนิด กับภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ในจังหวัดแพร์

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นรูปแบบเชิงพรรณนา (Descriptive) ในลักษณะ cohort studies ที่เก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) จากฐานข้อมูลผู้ป่วยโรงพยาบาลแพร์ และของโรงพยาบาลชุมชน ในจังหวัด

แพร์ โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ช่วงระยะเวลาของข้อมูลที่น่ามาใช้ในการศึกษา ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2559 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2562

การวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลแพร์ หมายเลขใบรับรอง 38/2563 ซึ่งไม่จำเป็นต้องมีการเซ็นยินยอม เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังซึ่งไม่มีความเสี่ยงใด ๆ ต่อผู้ป่วย ไม่มีผลต่อการรักษาพยาบาล และไม่กระทบสิทธิของผู้ป่วย

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้ศึกษาคือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับยากลุ่ม thiazide ในโรงพยาบาลแพร์และโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดแพร์ จำนวน 7 แห่ง กลุ่มตัวอย่างคือกลุ่มผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับยากลุ่ม thiazide ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2562 โดยมีเกณฑ์คัดเข้าคือผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ระบุขนาดยา ชัดเจน มีข้อมูลน้ำหนักส่วนสูง ครบถ้วน และเกณฑ์คัดออกคือผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม thiazide ไม่ระบุขนาดยา ข้อมูลน้ำหนัก ส่วนสูง ไม่ครบถ้วน การศึกษานี้คำนวณหาขนาดของกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สมการดังนี้

$$\text{Group} = N \times \text{EPV}$$

- Group คือ จำนวนประชากรที่นำมาเข้าร่วมการศึกษา

- N คือ จำนวนปัจจัยที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ จากการศึกษาทวนหน้าพบว่าปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ มีจำนวน 8 ปัจจัย ได้แก่ dose of HCTZ, age, weight, hypokalemia, GERD, type 2 diabetes, UTI, และ ACE inhibitor<sup>11</sup>

- EPV คือ events per predictor variable ค่าที่ใช้ คือ 20 เนื่องจากการศึกษาหาค่า EPV ที่เหมาะสมก่อนหน้า กล่าวคือการกำหนด EPV มากกว่าหรือเท่ากับ 20 จะทำให้สามารถทำนายการเกิดเหตุการณ์ต่อตัวแปรหนึ่ง ๆ ได้ดี ดังนั้นจำนวนกลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้ควรมี

จำนวนอย่างน้อย 160 ราย จากข้อมูลประชากรที่ได้รับยาในกลุ่ม thiazide ในโรงพยาบาลแพร์และโรงพยาบาลชุมชนอีก 7 แห่ง รวมกัน มีจำนวนประชากร 4,509 ราย เพื่อให้สามารถศึกษาหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ ที่เพิ่มความเสี่ยงในการทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม thiazide ดังกล่าว โดยมีค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 จากการทดสอบแบบสองทาง (two-tailed alpha) เท่ากับ 0.05 ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาจากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดที่มีในช่วงเวลาดังกล่าว คือ 269 ราย โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ และกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ในงานวิจัยนี้ เก็บและรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยด้วยแบบฟอร์มที่สร้างขึ้นผ่านโปรแกรม Microsoft Excel

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide อย่างน้อย 2 สัปดาห์ ถูกรวบรวมข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2562

### ขั้นตอนดำเนินการวิจัย

รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้ยา thiazide จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของแต่ละโรงพยาบาลในจังหวัดแพร์ ที่อายุมากกว่า 18 ปี ประกอบด้วยเพศ ข้อมูลน้ำหนักและส่วนสูงเพื่อกำหนดดัชนีมวลกาย (BMI) ยาอื่นที่ใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide อย่างน้อย 2 สัปดาห์ ระดับโซเดียมพื้นฐาน ขนาดของยาขับปัสสาวะ thiazide ที่ผู้ป่วยได้รับ ภาวะโรคร่วม (comorbidity) โดยการให้รหัสตามมาตรฐาน International Classification of Disease, 10th revision (ICD-10) codes version 2016 ได้แก่ E78.5 (สำหรับไขมันในเลือดสูง); E11.0-E11.9 (สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภท II); I61.0-I61.9, I62.0-I62.9 และ I63.0-I63.9 (สำหรับอุบัติเหตุหลอดเลือดสมอง); N18.3-N18.5 (สำหรับโรคไตเรื้อรัง); I50.0-I50.9 (สำหรับภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง); M15.0-M15.9, M16.0-M16.9, M17.0-M17.9,

M18.0-M18.9 และ M19.0-M19.9 (สำหรับโรคข้อเข่าเสื่อม); M06.9 (สำหรับโรคไขข้ออักเสบ); และ M10.9 (สำหรับโรคเกาต์); G40.0-G40.9 (สำหรับโรคลมชัก); I48.0-I48.9 (สำหรับภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ)

### สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

สถิติเชิงพรรณนาที่ใช้ในการศึกษานี้จะรายงานค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ หรือ ความถี่และร้อยละ โดยสถิติเชิงอนุมานเพื่อทดสอบสมมติฐาน ได้แก่ ไค สแควร์ (Chi square) และทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องด้วยการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) เพื่อแสดงค่าอัตราส่วนออก (odds ratio) และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval) ในการหาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ และในการทดสอบความแม่นยำของเครื่องมือคะแนนความเสี่ยงจะทำการประเมินโดย receiver operator characteristic (ROC) curve นอกจากนี้จะทำการรายงานค่าความไว ความจำเพาะ ความเที่ยง อัตราส่วนความน่าจะเป็นทางบวกและทางลบ

### ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide จำนวน 4,509 คน มีผู้ป่วย 269 คน คัดเลือกเข้าร่วมการศึกษานี้ซึ่งผู้ป่วย 143 ราย (ร้อยละ 53) อยู่ในกลุ่มที่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ผู้เข้าร่วมมีอายุระหว่าง 42-93 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้หญิง (ร้อยละ 60.22) ดัชนีมวลกายอยู่ในช่วงตั้งแต่ 14.57 ถึง 38.05 กก./ตร.เมตร ผู้เข้าร่วมทั้งหมดเป็นชาวเอเชียและใช้ยา hydrochlorothiazide โดยผู้ป่วยร้อยละ 73.61 รับประทานในปริมาณ  $\geq 25$  มก./วัน ในกลุ่มที่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำพบว่าร้อยละของการใช้ benzodiazepine สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ( $P=0.075$ ) ในกลุ่มที่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำพบว่าร้อยละของการใช้ยาในกลุ่ม statins ต่ำกว่าในกลุ่มไม่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ( $P < 0.001$ ) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยที่รับประทานยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme



(ACEIs)/ angiotensin II receptor antagonists (ARBs), tricyclic antidepressants ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และยากลุ่ม serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ภาวะที่พบได้มากในกลุ่มที่ศึกษา

ได้แก่ ภาวะไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) อุบัติเหตุ หลอดเลือดสมอง โรคไตเรื้อรัง และ ไขข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) คุณสมบัติพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ข้อมูล	จำนวนรวม (n=269)	เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (n=143)	ไม่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (n=126)	P-value
อายุเฉลี่ย $\pm$ SD (ปี)	65.75 $\pm$ 10.34	68.22 $\pm$ 10.23	62.94 $\pm$ 9.76	<.001
เพศหญิง, จำนวน (ร้อยละ)	162 (60.22)	109 (76.22)	53 (42.06)	<.001
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย $\pm$ SD (กก./ม. <sup>2</sup> )	23.45 $\pm$ 4.12	22.78 $\pm$ 3.79	24.22 $\pm$ 4.34	<.001
เชื้อชาติ, จำนวน (ร้อยละ)				
Asian	269 (100.00)	143 (100.00)	126 (100.00)	
ชนิดยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide, จำนวน (ร้อยละ)				
HCTZ	269 (100.00)	143 (100.00)	126 (100.00)	
ขนาดยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide, จำนวน (ร้อยละ)				
มากกว่าหรือเท่ากับ 25 มก./วัน	198 (73.61)	138 (96.50)	60 (47.62)	<.001
การได้รับยาร่วม, จำนวน (ร้อยละ)				
ACEIs/ARBs	148 (55.02)	73 (51.05)	75 (59.52)	0.382
Tricyclic antidepressants	16 (5.95)	11 (7.69)	5 (3.97)	0.866
NSAIDs	58 (21.56)	20 (13.99)	38 (30.16)	0.053
SSRIs	6 (2.23)	4 (2.80)	2 (1.59)	0.796
BZDs	66 (24.54)	39 (27.27)	27 (21.43)	0.075
Statins	129 (47.96)	50 (34.97)	79 (62.7)	<.001
โรคร่วม, จำนวน (ร้อยละ)				
ไขมันในเลือดสูง	192 (71.38)	91 (63.64)	101 (80.16)	0.315
เบาหวาน ชนิดที่ 2	138 (51.30)	70 (48.95)	68 (53.97)	0.463
อุบัติเหตุหลอดเลือดสมอง	88 (32.71)	58 (40.56)	30 (23.81)	<.001
ไตเรื้อรัง	108 (40.15)	73 (51.05)	35 (27.78)	<.001
หัวใจล้มเหลวเรื้อรัง	31 (11.52)	17 (11.89)	14 (11.11)	0.161
ข้อเสื่อม	57 (21.19)	34 (23.78)	23 (18.25)	0.110
ข้ออักเสบรูมาตอยด์	5 (1.86)	3 (2.10)	2 (1.59)	0.897
เกาต์	28 (10.41)	13 (9.09)	15 (11.90)	0.144
โรคลมชัก	7 (2.6)	5 (3.50)	2 (1.59)	0.763
หัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	8 (2.97)	5 (3.50)	3 (2.38)	0.255

คำย่อ ACEIs: angiotensin-converting enzyme inhibitors  
BZDs: benzodiazepines  
NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

ARBs: angiotensin II receptor antagonists  
HCTZ: hydrochlorothiazide  
SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors

## 1. ตัวทำนายภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide

ผลลัพธ์จากการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับภาวะโซเดียมในเลือดต่ำแสดงในตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยง 11 ประการ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ได้แก่ อายุ  $\geq 65$  ปี (OR 4.37, 95%CI: 2.54-7.54,  $P < 0.001$ ) เพศหญิง (OR 4.42, 95%CI: 2.54-7.72,  $P < 0.001$ ) ค่าดัชนีมวลกาย  $\leq 18.5$  kg/m<sup>2</sup> (OR 1.33, 95% CI: 0.59-3.08,  $P = 0.453$ ) ภาวะไขมันในเลือดสูง (OR 0.43, 95%CI: 0.24-0.78,  $P = 0.003$ ) อุบัติเหตุ

หลอดเลือดสมอง (OR 2.18, 95%CI: 1.25-3.85,  $P = 0.004$ ) โรคไตเรื้อรัง (OR 2.71, 95%CI: 1.58-4.67,  $P < 0.001$ ) โรคไขข้ออักเสบรูมาตอยด์ (OR 1.33, 95%CI: 0.15-16.13,  $P = 0.757$ ) ขนาดยา hydrochlorothiazide  $\geq 25$  mg per day (OR 30.36, 95%CI: 11.41 – 100.10,  $P < 0.001$ ) ยากลุ่ม ACEIs/ARBs (OR 0.71, 95%CI: 0.42 – 1.18,  $P = 0.163$ ) ยากลุ่ม benzodiazepines (OR 1.38, 95%CI: 0.76-2.52,  $P = 0.266$ ) ยากลุ่ม statins (OR 0.32, 95%CI: 0.19-0.54,  $P < 0.001$ )

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

ปัจจัยเสี่ยง	จำนวน (n=269)		
	Odds ratio	95%CI of odds ratio	P-value
อายุ ( $\geq 65$ ปี)	4.37	2.54-7.54	<0.001
เพศหญิง	4.42	2.54-7.72	<0.001
ดัชนีมวลกาย ( $\leq 18.5$ kg/m <sup>2</sup> )	1.33	0.59-3.08	0.453
ไขมันในเลือดสูง	0.43	0.24-0.78	0.003
เบาหวาน ชนิดที่ 2	0.82	0.49-1.36	0.411
อุบัติเหตุหลอดเลือดสมอง	2.18	1.25-3.85	0.004
ไตเรื้อรัง	2.71	1.58-4.67	<0.001
หัวใจล้มเหลวเรื้อรัง	1.08	0.48-2.48	0.821
ข้อเสื่อม	1.40	0.74-2.66	0.269
ข้ออักเสบรูมาตอยด์	1.33	0.15-16.13	0.757
เกาต์	0.74	0.31-1.75	0.451
ขนาด HCTZ $\geq 25$ มก./วัน	30.36	11.41-100.10	<0.001
ACEIs/ARBs	0.71	0.42-1.18	0.163
Tricyclic antidepressants	2.02	0.62-7.60	0.198
NSAIDs	0.38	0.19-0.72	0.001
SSRIs	1.78	0.25-20.00	0.503
BZDs	1.38	0.76-2.52	0.266
Statins	0.32	0.19-0.54	<0.001

คำย่อ ACEIs: angiotensin-converting enzyme inhibitors

BZDs: benzodiazepines

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

ARBs: angiotensin II receptor antagonists

HCTZ: hydrochlorothiazide

SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors

## 2. การทวนสอบเครื่องมือคัดกรอง (Validation)

หลังจากวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงทั้งหมดแล้ว นำกลุ่มอาสาสมัครที่คัดเลือกมาให้คะแนนการคัดกรองตามเกณฑ์ของเครื่องมือ ABCDF-S score ได้แก่

Age  $\geq 65$  ปี (no = 0, yes = 2)

การใช้ยา benzodiazepines (no = 0, yes = 1)

ประวัติ cerebrovascular accident (no = 0, yes = 3.5)

ขนาดยา (dose) hydrochlorothiazide  $\geq 25$  mg (no = 0, yes = 5)

เพศหญิง (no = 0, yes = 2)

การใช้ statins (no = 0, yes = -2)

รวมคะแนนการคัดกรองและจัดกลุ่มอาสาสมัครในสามกลุ่ม โดยอาสาสมัครที่มีคะแนนรวมทั้งหมด  $\geq 8.0$ , 6.5 - 7.5 และ  $\leq 6.0$  อยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ความเสี่ยงปานกลาง และความเสี่ยงต่ำ ต่อการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ตามลำดับ

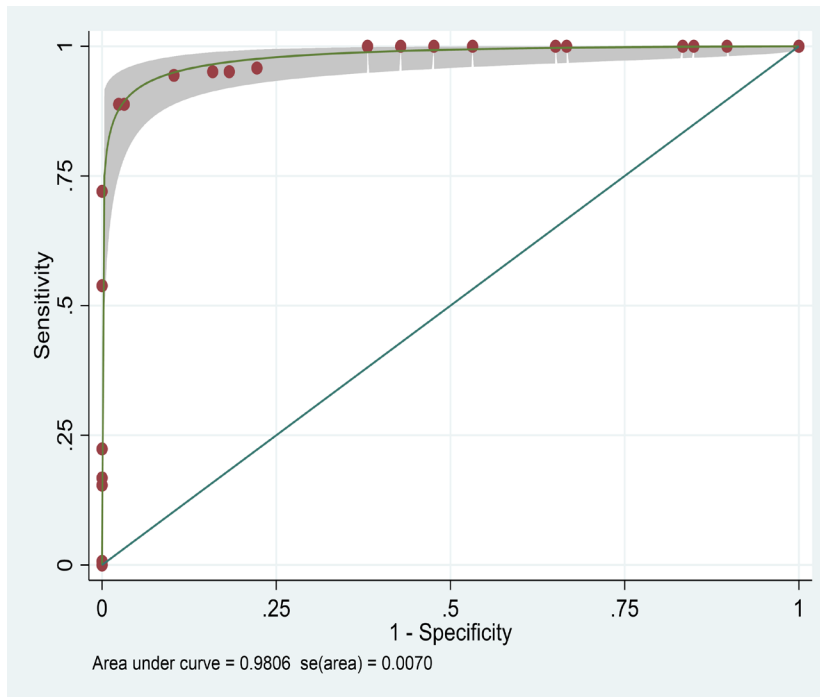
ความแม่นยำของเครื่องมือในการคาดคะเนของอาสาสมัครแสดงในตารางที่ 3 ในกลุ่มที่เครื่องมือคาดการณ์ว่ามีความเสี่ยงสูงพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำร้อยละ 97.69 (127/130) ส่วนกลุ่มที่เครื่องมือคาดการณ์ว่ามีความเสี่ยงต่ำพบผู้ป่วยเกิดภาวะโซเดียมต่ำร้อยละ 6.19 (7/113) การปรับค่าการทำนายการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำหรือไม่อยู่บนพื้นฐานของการคำนวณต่อไปนี้:  $(106 + 127)/(113 + 130) =$  ร้อยละ 95.88 อัตราการทำนายที่ไม่ถูกต้องขึ้นอยู่กับการคำนวณต่อไปนี้:  $(7 + 3) / (113 + 130) =$  ร้อยละ 4.12 (ตารางที่ 3)

ความแม่นยำของเครื่องมือในการทำนายขึ้นอยู่กับระบบการให้คะแนนและสองจุดตัดคะแนนที่ได้รับนั้นแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ และการตรวจสอบ (AuROC ร้อยละ 98.06; รูปที่ 1) และรูปแบบการทำนายที่ได้รับการสอบเทียบอย่างดี  $P = 0.31$ )

ตารางที่ 3 คุณภาพของเครื่องมือในการแปลผลคะแนนความเสี่ยง

จำนวน = 269	ความเสี่ยงต่ำ	ความเสี่ยงปานกลาง	ความเสี่ยงสูง	รวม
	(score $\leq 6$ )	(score 6.5-7.5)	(score $\geq 8$ )	
รวม	113	26	130	269
ไม่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ	106	17	3	126
เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ	7	9	127	143
<b>ประสิทธิภาพการวินิจฉัย (diagnostic performance)</b>				
ความไว (sensitivity)	84.13%		88.81%	
ความจำเพาะ (specificity)	88.81%		84.13%	
ความแม่นยำ (accuracy)	86.62%		86.62%	
	(95% CI: 81.96 - 90.45)		(95% CI: 81.96 - 90.45)	
อัตราส่วนความน่าจะเป็น (likelihood ratio) (+)	7.52 (95% CI: 4.71-12.01)		5.6 (95% CI: 3.73-8.40)	
อัตราส่วนความน่าจะเป็น (-)	0.18 (95% CI: 0.12-0.27)		0.13 (95% CI: 0.08-0.21)	
<b>การตีความ (interpretation)</b>	ไม่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (93.81% certainty)		เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (97.69% certainty)	





รูปที่ 1 Receiver operator characteristic (ROC) curve ของการให้คะแนนเพื่อทำนายภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในคนไข้ความดันโลหิตสูงที่ได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide

### สรุปผลและอภิปรายผล

จากผลการศึกษา การทดสอบข้อมูลรวมกลุ่มภายนอกในครั้งนี้ เมื่อนำกลุ่มอาสาสมัครที่คัดเลือกมาให้คะแนนการคัดกรองตามเกณฑ์ของเครื่องมือ ABCDF-S แล้ว ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (score  $\geq 8$ ) พบว่ามีความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำ ร้อยละ 88.81, 84.13 และ 86.62 ตามลำดับ ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (score  $\leq 6$ ) มีความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำ ร้อยละ 84.13, 88.81 และ 86.62 ตามลำดับซึ่งอยู่ในเกณฑ์เกณฑ์การให้คะแนนเพื่อทำนายกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงและความเสี่ยงต่ำยืนยันตามข้อมูล AuROC ร้อยละ 98.06

ความเสี่ยงทางคลินิกที่สามารถทำนายภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide คือ สูงอายุ เพศหญิง การใช้ benzodiazepines ประวัติของการเกิดอุบัติเหตุหลอดเลือดสมอง ขนาด hydrochlorothiazide และการใช้ยากกลุ่ม statins จากการศึกษาอื่น ๆ พบว่า หญิงสูงอายุมีความเสี่ยงของภาวะ

โซเดียมในเลือดต่ำเพิ่มขึ้นเกิดจากการลดลงของมวลร่างกายและน้ำในร่างกายรวม การใช้ยากกลุ่ม benzodiazepines สามารถเพิ่มความเสี่ยงของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้ กลไกที่เกี่ยวข้องคือยานี้ได้แสดงปฏิกิริยากับเซลล์ประสาทที่ vasopressinergic neurons ซึ่งเกี่ยวข้องกับ neurotransmitter สมมติฐานอีกทางคือยากกลุ่ม benzodiazepines มักจะถูกสั่งจ่ายบ่อย ๆ ในคนไข้ที่มีปัญหาการนอนหลับจะมีความสัมพันธ์คือการอดนอนสามารถลดระดับคอร์ติซอลซึ่งจะทำให้เพิ่มฮอร์โมน vasopressin และเพิ่มแวนโน้มทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ในผู้ป่วยอุบัติเหตุหลอดเลือดสมองมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำซึ่งอาจเกิดจากกลุ่มอาการของการหลั่งฮอร์โมน antidiuretic (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : SIADH) ที่ไม่เหมาะสมหรือกลุ่มอาการเสียเกลือในสมอง (cerebral salt wasting syndrome : CSWS) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ statins นั้น statins สามารถลดการขับถ่ายของโซเดียม (fractional excretion: FENa)

และเพิ่มโซเดียมในซีรัม<sup>11</sup>

การทวนสอบเครื่องมือประเมินความเสี่ยงภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจังหวัดแพร่ที่มีข้อจำกัดคือเป็นการศึกษาย้อนหลังผ่านฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ซึ่งไม่สามารถรวมถึงข้อมูลเกี่ยวกับอาหารของผู้ป่วย ความยากลำบากในการคำนวณปริมาณโซเดียมที่มีอยู่ในอาหารของตนเองอย่างแม่นยำซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ต้องพิจารณาในภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายถูกตัดออกเนื่องจากข้อมูลที่ขาดหายไปพื้นฐาน ข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (น้ำหนักหรือส่วนสูงไม่พร้อมใช้งาน) แม้จะมีข้อจำกัดเหล่านี้ การทวนสอบเครื่องมือประเมินความเสี่ยงภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจังหวัดแพร่ที่มีข้อดีสามารถขยายการรวบรวมข้อมูลได้ครอบคลุมทุกโรงพยาบาลชุมชนในเขตจังหวัดแพร่สามารถใช้เครื่องมือคัดกรอง (ABCD-F-S score) ที่รวม 6 ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงและได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ในการป้องกันความเสี่ยงให้ผู้ป่วยได้ทุกระดับ

### ข้อเสนอแนะ

เภสัชกรที่ปฏิบัติงานเภสัชกรรมคลินิกสามารถ

ใช้เครื่องมือ ABCDF-S score เป็นเครื่องมือคัดกรองผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีความเสี่ยงต่อภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ทั้งนี้ในการใช้เครื่องมือ ABCDF-S score ใช้งานง่ายไม่ซับซ้อน เพียงใช้เครื่องคิดเลขทำการสรุปผลคะแนนรวมทั้งหมดก็สามารถประเมินความเสี่ยงได้โดยโดยไม่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมในการทดสอบในห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการให้บริการทางการแพทย์ระดับปฐมภูมิ เนื่องจากแนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยได้แนะนำการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ในการรักษาเป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาอื่น การนำไปใช้ประโยชน์การคัดกรองเพื่อประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide แพทย์ควรเริ่มใช้เครื่องมือในระยะแรกของการสั่งใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide หากผลลัพธ์ของคะแนนรวมคือ  $\leq 6$  ผู้ป่วยจะได้รับการพิจารณาว่ามีความเสี่ยงต่ำและควรได้รับการตรวจระดับโซเดียมในเลือดทุก 3 เดือน ผู้ป่วยที่มีคะแนน 6.5-7.5 ถือว่ามีความเสี่ยงปานกลาง สำหรับผู้ป่วยเหล่านี้แนะนำให้ลดปริมาณยา thiazide ให้ต่ำกว่า 25 มก.ต่อวันและติดตามปริมาณโซเดียมในเลือดทุก 1 เดือน ผู้ป่วยที่มีคะแนน  $\geq 8$  ถือว่ามีความเสี่ยงสูง สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้แนะนำให้หยุดยา thiazide และเปลี่ยนไปใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มอื่น<sup>11</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Bharati VM, Ajayi KS. Hypertension in the developing world: challenges and opportunities. *Am J Kidney Dis.* 2015;5:590-8.
2. Kayima J, Nankabirwa J, Sinabulya I, Nakibuka J, Zhu X, Rahman M, et al. Determinants of hypertension in a young adult Ugandan population in epidemiological transition-the MEPI-CVD survey. *BMC Pub Health.* 2015;15:830-42.
3. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. แผนยุทธศาสตร์ชาติ ระยะ 20 ปี (ด้านสาธารณสุข) [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2559 [เข้าถึงเมื่อ 13 สิงหาคม 2561]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.oic.go.th/FILEWEB/CABINFOCENTER2/DRAWER023/GENERAL/DATA0000/00000077.PDF>
4. Sakboonyarat B, Rangsin R, Kantiwong A, Mungthin M. Prevalence and associated

- factors of uncontrolled hypertension among hypertensive patients: a nation-wide survey in Thailand. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):380.
5. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562. กรุงเทพฯ: ทรिकิ่ง; 2562. หน้า 1-23.
  6. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS, Cowley D, Dowden JS, Gollidge J, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. *Med J*. 2016;205:85-9.
  7. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr. doi: 10.1002/14651858.CD001841.pub3
  8. Hwang KS, Kim GH. Thiazide-induced hyponatremia. *Electrolyte Blood Press*. 2010;8(1):51-7. doi: 10.5049/EBP.2010.8.1.5
  9. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest*. 1993;103:601-6.
  10. Glover M, Clayton J. Thiazide-induced hyponatremia: epidemiology and clues to pathogenesis. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:e219-26.
  11. Kanchanasurakit S, Saokaew S, Siriplabpla W, Arsu A, Boonmak W, Watcharasiriphong W. Development of a hyponatremia screening tool (ABCDF-S score) for patients with hypertension using thiazide diuretic agents. *J Clin Pharm Ther*. 2020;00:1-9.