



Thiazide利尿劑造成之低血鈉

陳昭佑¹ 楊鈺雯² 陳琬青³ 林益卿⁴



前言

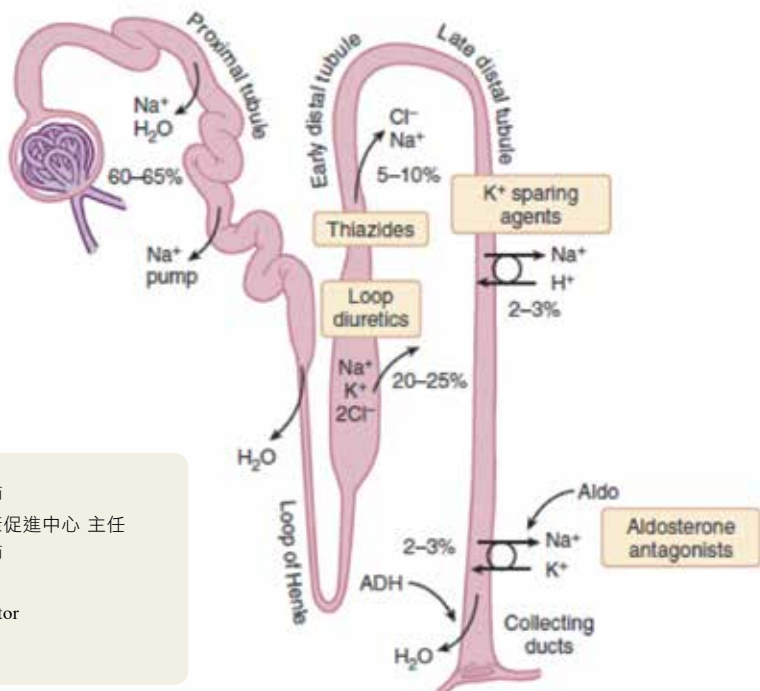
高血壓在台灣及全球都是相當常見的慢性病。高血壓的藥物治療中，利尿劑一直以來都扮演著重要的角色。很多國際治療指引都說明了利尿劑的重要性，當中又以thiazide利尿劑為首選藥物。JNC 7也強調thiazide利尿劑的重要性，建議使用thiazide利尿劑當作第一線治療，或是當作組合治療的其中一種用藥。而ALLHAT(Antihypertensive and Lipid

Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)也認為使用thiazide利尿劑可以預防高血壓所造成的心血管併發症。因此，使用thiazide利尿劑治療高血壓，可以說是相當普遍。

Thiazide利尿劑作用機轉及副作用

thiazide利尿劑作用的部位主要是在腎臟遠端腎小管的皮質，透過抑制 $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ 共同通道(圖1)，影響電解質的再吸

圖1 利尿劑作用機轉



資料來源：參考資料1

- 1 彰化基督教醫院家庭醫學科 住院醫師
 - 2 彰化基督教醫院家庭醫學科 社區健康促進中心 主任
 - 3 彰化基督教醫院家庭醫學科 主治醫師
 - 4 彰化基督教醫院家庭醫學科 主任
- 關鍵詞：thiazide, hyponatremia, risk factor
通訊作者：陳昭佑



收，增加鈉及氯離子的排泄量，也有類似碳酸苷酶抑制劑(carbonic anhydrase inhibitors)的效果，增加了 K^+ 及 HCO_3^- 的排泄。thiazide利尿劑的種類如表1。

thiazide利尿劑可能引起一些代謝性與電解質失衡的副作用，包括低血鉀、低血鈉、高血鈣、低血鎂、高尿酸血症、升高血中葡萄糖及膽固醇之濃度等等。

Thiazide利尿劑造成低血鈉之機轉

thiazide利尿劑造成低血鉀、高血鈣、高尿酸血症、高血糖等副作用的機轉已經被研究清楚，但造成低血鈉的病理生理機轉仍然不清楚。傳統的觀念認為thiazide利尿劑可能經由下列三種機轉導致低血鈉：

- (1)增加水分攝取：有研究顯示，利尿劑會引起口渴並增加水分攝取；在使用利尿劑造成低血鈉的病人中，多半有攝取較多水分之傾向。
- (2)減少水分的排除：利尿劑造成體液減少，引起抗利尿激素(ADH)之分泌增加，使得遠端腎小管與集尿管的水分再吸收增加。另外利尿劑也可能造成腎絲球過濾率減少。一些動物試驗指出，thiazide利尿劑會作用在腎髓質的集尿管，造成水份的通透性與再吸收增加。
- (3)增加腎臟鈉離子的流失。

Thiazide利尿劑造成低血鈉之發生率

根據目前的研究統計，thiazide利尿劑造成低血鈉之發生率目前大約是在11%到30%之間。而美國麻州總醫院的內科針對門診2,613位新診斷高血壓的病人⁽³⁾，追蹤了10年的時間，使用thiazide利尿劑造成低血鈉($\leq 130 \text{ mmol/L}$)之發生率為30%，算是很高的比例。該研究也指出，使用thiazide利尿劑治療高血壓，比起使用其他藥物，造成低血鈉的相對危險性高出近60%。

利尿劑造成低血鈉之時間與症狀

利尿劑造成低血鈉發生可能為急性或是漸進式的，一般發生在治療開始的幾天到兩週內。約50%到90%的病人在開始治療的兩週內產生症狀，但有兩個大型的研究發現，有病人最長可以到12年才產生低血鈉的症狀^(3,4)，平均發生的時間大概是在使用藥物1.75年左右。

每位病人的狀況不同，在藥物治療的過程中都有發生低血鈉之風險。可能是輕微沒有症狀，或是嚴重到有致命的危險，低血鈉的症狀並不具特異性，可能會有疲累、虛弱、嗜睡、噁心、嘔吐，嚴重一點造成意識改變，痙攣發作，甚至腦水腫而造成腦脫疝，進而有生命的危險。

文獻統計服用利尿劑造成低血鈉而住



院的病人之症狀表現，最常見的症狀為虛弱(39.4%)及嘔吐(37.8%)，其中有將近五分之一的病人是沒有任何症狀的⁽⁴⁾。

危險因子

雖然利尿劑的使用已經很普遍，但並沒有很多大型的研究進行利尿劑造成低血鈉之危險因子評估。近幾年有一些文獻探討哪些族群的病人服用thiazide利尿劑會有比較高的風險造成低血鈉。比較大型的研究是2012年美國加州所進行一個回溯性及病例對照之研究⁽⁵⁾，分析10,805位服用thiazide利尿劑的病人；病例組為因為低血鈉而住院的病人，對照組則沒有低血鈉之產生。研究結果顯示，引發低血鈉的危險因子如下：

1. 年紀大

年紀大的病人，會有比較高的風險發生低血鈉。研究顯示年齡每上升10

歲，風險就上升7%。另一篇研究指出年紀大於65歲比年紀小於65歲的病人有10倍的風險造成低血鈉，而大於75歲的病人更有高達16倍的風險⁽⁴⁾。因此建議在年紀超過65歲的病人在使用thiazide利尿劑的時候要特別注意。

2. 低體重

體重比較輕的病人有較高的風險發生低血鈉。一般認為血中鈉離子的濃度決定於鈉離子與全身體液之比值：體重較輕的人全身體液比較少，相對於體重較重的病人而言，其血中鈉離子濃度的變動會比較大，因此較容易發生低血鈉。

3. 女性

大多數的研究認為女性有比較高的風險發生低血鈉。在thiazide利尿劑造成低血鈉的所有病人中，女性大概佔了60%到70%左右，真正的原因並不清楚。大部分認為女性對於利尿劑的感受性較高，對於水分的攝取量會比男性多，因此較容易發生低血鈉。第二個理由認為女性使用利尿劑來治療高血壓的比例較男性多。第三個理由為相同血中鈉離子濃度時，女性的症狀會比男性明顯，因此更容易被診斷。

4. 血管收縮素轉化酶抑制劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)

使用血管收縮素轉化酶抑制劑會增加53%的風險。ACEI作用在腎素-血管張力素-醛固酮系統 (Renin-Angiotensin-

表1 Thiazide利尿劑種類

Thiazide-type(有benzothiadiazine的結構)
Chlorothiazide
Hydrochlorothiazide
Methylchlorothiazide
Polythiazide
Bendroflumethiazide
Thiazide-like(作用機轉類似thiazide-type)
Metolazone
Chlorthalidone
Indapamide

資料來源：參考資料2



Aldosterone System, RAAS)，經由抑制血管收縮素轉化酶，造成angiotensinII下降，降低醛固酮的分泌；ACEI也會抑制腎小管對鈉離子的再吸收，減少鈉滯留。另外經由複雜的負回饋，ACEI會刺激抗利尿激素之分泌，造成水分滯留。

5. 其他藥物

某些抗憂鬱劑，如三環抗憂鬱劑或選擇性血清素回收抑制劑，可能造成抗利尿激素不適當分泌症候群（syndrome of inappropriate antidiuretic hormones, SIADH），增加低血鈉的情形。此外一些可能會造成多喝症狀的抗精神病藥物也要多加小心。

6. 共病症

- (1) 低血鉀：低血鉀增加了服用thiazide利尿劑患者發生低血鈉機會40倍的風險。香港中文大學的研究顯示⁽⁶⁾，血鉀的濃度與thiazide利尿劑造成低血鈉兩者呈現反比的關係。血鉀濃度下降時，經由細胞的離子交換，使得鉀離子離開細胞，鈉離子進入細胞，造成低血鈉。此外，低血鉀也會刺激抗利尿激素(ADH)的釋放。
- (2) 泌尿道感染：泌尿道感染增加了低血鈉發生率近4倍的風險。機轉可能為頻尿和水分攝取增加。泌尿道感染也比較容易發生在年紀較大的病患。
- (3) 胃食道逆流：在資料庫的統計上胃食道逆流也有2.75倍的風險。
- (4) 高血脂與高血糖：高血脂與高血糖藉由影響血漿的滲透壓，造成

低血鈉，是屬於假性的低血鈉(pseudohyponatremia)，比較沒有臨床上的意義。

保護因子

1. 體重較重

相對體重較輕是個危險因子，體重較重的病人就是一個保護因子。體重每增加5公斤，thiazide利尿劑造成低血鈉的風險就會降低9%。

2. 鉀離子補充

因為血鉀濃度和thiazide利尿劑造成低血鈉兩者呈反比的關係，所以給予鉀離子的補充可以保護病人比較不會造成低血鈉，但仍需注意在腎功能異常病患同時使用ACEI/ARB之高面鉀的風險。

Thiazide利尿劑劑量

已經有一些文獻指出使用thiazide利尿劑在某些族群可能會有低血鈉的風險，但是對於thiazide利尿劑的使用劑量，大部分的研究並沒有做進一步的分析。目前大概只有兩篇研究^(4,7)有統計thiazide利尿劑的劑量。在使用thiazide利尿劑造成低血鈉的病患中，有30%的病患使用chlorthalidone 12.5mg/day，而有60%的病患使用chlorthalidone 25mg/day。而Y Sharabi et al所做的研究，統計造成低血鈉的病患中，平均每天所使用的hydrochlorothiazide為35mg，有44%的病患每天使用hydrochlorothiazide超過



50 mg，只有10%的病患每天使用hydrochlorothiazide 12.5mg。雖然到目前針對劑量的統計資料並不多，不過使用較低的thiazide利尿劑劑量對於病患似乎是比較安全的。

目前並沒有治療指引建議使用thiazide利尿劑的劑量，但大部分專家都認為低劑量的利尿劑，不僅可以維持治療高血壓的效果，也可以減少利尿劑的副作用。每天使用12.5 mg到25 mg的chlorthalidone或hydrochlorothiazide為低劑量的治療。台灣治療高血壓的指引⁽⁸⁾也認為使用超過hydrochlorothiazide 25mg/day就算較高的劑量，有較多的副作用。

Thiazide利尿劑造成低血鈉之處理與治療

治療主要是根據症狀的嚴重度或是血中鈉離子的濃度而定，其中包含了：

1. 停止利尿劑的使用。
2. 規則且正常的飲食(通常會給予鉀離子的補充)。
3. 限制過多水分的攝取。
4. 給予食鹽水的補充：一般會給予等張的生理食鹽水，若是病人症狀明顯或是血清中鈉離子濃度很低，可以考慮可以高張的食鹽水(3% hypertonic saline)。

結語

Thiazide利尿劑造成低血鈉對於治療高血壓是一個可能發生且重要的議題，我們在臨床上必須注意哪一些族群會有比較

高的風險產生低血鈉，以預防低血鈉的發生，造成進一步的傷害。在使用高劑量thiazide利尿劑也要特別小心，如果可以，低劑量的thiazide利尿劑治療是比較建議的。

參考資料

1. Hanna MA, Starling RC: Diuretics. Walsh: Palliative Medicine. 1st ed. Philadelphia: Elsevier, 2009: P746.
2. Kyu SH, Gheun HK: Thiazide-Induced Hyponatremia. Electrolyte Blood Pressrue. 2010; 8: 51-7.
3. Leung AA, Adam W, Valeria P, Andrew K, David WB: Risk of Thiazide-induced Hyponatremia in Patients with Hypertension. Am J Med. 2011; 124: 1064-72.
4. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y et al: Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. J Human Hypert. 2002; 16:631-5.
5. Divaker R, Mitchell AP, Robert LD: Evaluations of Hospitalizations Associated With Thiazide-Associated Hyponatremia. J Clin Hypert. 2012; 14:158-64.
6. Chow KM, Szeto CC, Wong TYH, et al: Risk factors for thiazide induced hyponatremia. QJ Med 2003; 96: 911-7.
7. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265:3255-64.
8. Chiang CE, Wang TD, Li YH et al: 2010 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the Management of Hypertension. J Formos Med Assoc 2010; 109:740-73.
9. Tara C, Steven MS, Michael EE, Marvin M: Thiazide Diuretics. NEJM 2010; 362: 659-60.