

## عوامل خطر و پیش‌بینی‌کننده‌های شدت هایپوناترمی ناشی از هیدروکلروتیازید در بیماران بستری مبتلا به پرفشاری خون

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۰۲ ویرایش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۸ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۱/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۴/۰۲/۰۱

**زمینه و هدف:** هیدروکلروتیازید (Hydrochlorothiazide, HCTZ) از مدرهای پرمصرف در درمان پرفشاری خون است، اما اختلالات الکترولیتی به‌ویژه هایپوناترمی از نگرانی‌های مهم آن است. داده‌های اندکی درباره شیوع و عوامل خطر وجود دارد که بر ایمنی و کیفیت مراقبت اثر می‌گذارد. این مطالعه با هدف تعیین عوامل خطر و پیش‌بینی‌کننده‌های شدت هایپوناترمی در بیماران بستری مبتلا به پرفشاری خون انجام شد.

**روش بررسی:** مطالعه گذشته‌نگر-مقطعی روی ۲۱۷ بیمار بستری در بیمارستان آیت‌الله روحانی بابل (۲۰۱۹-۲۰۲۱) انجام شد. معیارهای ورود عبارت بودند از سن  $\leq 18$  سال و دریافت حداقل هفت روز HCTZ. معیارهای خروج شامل سابقه هایپوناترمی پیش از شروع HCTZ، مصرف داروهایی که به‌طور مستقل موجب هایپوناترمی می‌شوند، یا پرونده‌های دارای اطلاعات بیوشیمیایی ناقص بود. داده‌های دموگرافیک، دارویی و بیوشیمیایی استخراج شد. بروز هایپوناترمی (سدیم سرم  $> 135$  mmol/L)، زمان تا بروز و شدت آن (خفیف:  $134-130$  mmol/L، متوسط:  $129-125$  mmol/L، شدید:  $> 125$  mmol/L) مورد بررسی قرار گرفت. برای بررسی پیش‌بینی‌کننده‌ها از Multivariable logistic regression (برای بروز)، Cox proportional hazards model (برای زمان تا رویداد) و multinomial logistic regression (برای شدت) استفاده شد. سطح معناداری  $P < 0.05$  بود.

**یافته‌ها:**  $32/7\%$  بیماران دچار هایپوناترمی بودند. افزایش سن، مصرف هم‌زمان داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) و کاهش سطح پتاسیم یا اسیداوریک با افزایش احتمال وقوع هایپوناترمی متوسط تا شدید در هفته‌های نخست درمان مرتبط بودند. ضعف، سردرد، کاهش هوشیاری و تشنج در مبتلایان بیشتر بود.

**نتیجه‌گیری:** پایش منظم الکترولیت‌ها خصوصاً در سالمندان و بیمارانی که NSAIDs مصرف می‌کنند توصیه می‌شود.

**کلمات کلیدی:** سالمندان، اختلالات الکترولیتی، پرفشاری خون، هایپوناترمی، تیازیدها.

مهستی امامی حمزه‌کلانی<sup>۱</sup>، امیرحسام علی‌رضایی<sup>۲</sup>، مرجان موعودی<sup>۳</sup>، سپیده ویسی<sup>۴</sup>، معصومه اصغرپور<sup>۵\*</sup>

۱- گروه آموزش بهداشت و ارتقای سلامت، واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان شهید یحیی‌زاد، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

۲- گروه نفرولوژی، بیمارستان شهید مدرس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- گروه غدد، بیمارستان روحانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

۴- پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

۵- گروه داخلی، بیمارستان آیت‌الله روحانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، گروه داخلی، دانشکده علوم پزشکی بابل، بیمارستان آیت‌الله روحانی، بابل، ایران.

\* نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان آیت‌الله روحانی،

دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشکده پزشکی، گروه داخلی.  
تلفن: ۰۲۱-۳۲۲۳۳۰  
E-mail: masoumeasgharpour4@gmail.com

### مقدمه

سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۳۰ است<sup>۱</sup>. دیورتیک‌های تیازیدی، به‌ویژه هیدروکلروتیازید (Hydrochlorothiazide, HCTZ)، از جمله داروهای پرکاربرد در مدیریت هیپرتانسیون و شرایط احتباس مایعات (ادم) به‌شمار می‌آیند.<sup>۲</sup> هیدروکلروتیازید به دلیل اثربخشی بالا و هزینه نسبتاً پایین، به‌عنوان درمان خط اول در بیماران مبتلا به فشارخون فاقد

فشارخون بالا یک بیماری مزمن شایع است که بیش از ۱٫۲۸ میلیارد بزرگسال سنین ۷۹-۳۰ ساله در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار داده است. هدف جهانی کاهش شیوع آن به میزان ۳۳٪ بین

۲۹٪ خطر حوادث قلبی-عروقی، ۳۹٪ مرگ‌ومیر به هر علتی و ۶۱٪ خطر سکنه مغزی مرتبط بوده است.<sup>۱۳</sup> حتی موارد خفیف هایپوناترمی نیز می‌تواند منجر به عوارضی مانند پوکی استخوان شود.<sup>۸</sup> باتوجه به استفاده گسترده از هیدروکلروتیازید، شناسایی بیماران پرخطر و پایش منظم آنان ضروری است. اگرچه مدیریت TIH عمدتاً شامل قطع داروی مسبب و محدودیت مصرف مایعات است، اما وجود داده‌های اپیدمیولوژیک دقیق برای تدوین راهکارهای پیشگیرانه، به‌ویژه در ایران به دلیل افزایش شیوع بیماری فشارخون، اهمیت دارد. هدف این پژوهش، شناسایی عوامل خطر هایپوناترمی ناشی از هیدروکلروتیازید در بیماران مبتلا به فشارخون بالا از طریق تحلیل داده‌های دموگرافیک، بالینی و بیوشیمیایی است تا زمینه بهبود غربالگری و پیشگیری مؤثر از این عارضه فراهم شود.

## روش بررسی

این پژوهش یک مطالعه‌ی مقطعی با طراحی کوهورت گذشته‌نگر است که با هدف بررسی عوامل مرتبط با بروز هایپوناترمی ناشی از مصرف هیدروکلروتیازید در بیماران مبتلا به پرفشاری خون انجام شده است.

جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به پرفشاری خون تحت درمان با هیدروکلروتیازید بستری در بخش‌های قلب و نفرولوژی بیمارستان آیت‌الله روحانی بابل در سال‌های ۲۰۱۹-۲۰۲۱ بود. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: تشخیص قطعی پرفشاری خون اولیه، سن بالای ۱۸ سال، و مصرف روزانه هیدروکلروتیازید با دوز مشخص (۵۰-۱۲/۵ mg) به مدت حداقل هفت روز پیش از بروز هایپوناترمی. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل سابقه‌ی هایپوناترمی پیش از شروع مصرف هیدروکلروتیازید، مصرف داروهای مهارکننده بود.

حجم نمونه با استفاده از SPSS software, version 15 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) و بر اساس تحلیل رگرسیون لجستیک محاسبه شد. بر اساس مطالعات پیشین، شیوع هایپوناترمی ناشی از مصرف هیدروکلروتیازید در جمعیت‌های مشابه حدود ۳۰٪ برآورد شد و این مقدار به عنوان مبنای محاسبات در پژوهش حاضر مورد استفاده قرار گرفت.<sup>۱۱،۱۴،۱۵</sup> نسبت شانس (Odds Ratio) مرتبط با

عوارض جدی تجویز می‌شود و جایگاه ویژه‌ای در پروتکل‌های درمانی مدرن دارد.<sup>۳</sup>

هایپوناترمی، که به کاهش سطح سدیم سرم به کمتر از ۱۳۵ میلی‌مول در لیتر تعریف می‌شود، یکی از اختلالات شایع و بالقوه خطرناک الکترولیتی مرتبط با مصرف این دسته از داروها است. این وضعیت به‌ویژه در سالمندان، که تحت تأثیر تغییرات فیزیولوژیکی قرار دارند، اهمیت بیشتری پیدا می‌کند. هایپوناترمی بر اساس شدت به سه دسته خفیف (۱۳۴-۱۳۰)، متوسط (۱۲۹-۱۲۵) و شدید (>۱۲۵) طبقه‌بندی می‌شود.<sup>۴</sup> هایپوناترمی ناشی از تیازید می‌تواند با طیفی از علائم بالینی از جمله ضعف، سرگیجه، سنکوپ و افزایش خطر زمین‌خوردگی همراه باشد.<sup>۵</sup> تشخیص این عارضه مستلزم ارزیابی آزمایشگاهی است. هایپوکالمی، کاهش کسر دفعی اسید اوریک و افزایش دفع پتاسیم می‌تواند به تأیید تشخیص کمک کند.<sup>۳</sup>

مطالعات مختلف، میزان بروز متفاوتی را گزارش کرده‌اند، برای مثال، شیوع آن در بیماران تحت درمان با دیورتیک‌ها در شمال هند در فواصل زمانی سه تا شش ماه ۲۹٪-۱۸ بوده و در عربستان سعودی به‌ویژه در زنان سالمند و بیماران دیابتی تحت درمان با ایندپامید و هیدروکلروتیازید به ۳۸٪-۳۷ رسیده است.<sup>۶</sup> همچنین، پژوهش‌ها نشان داده‌اند که مصرف تیازید خطر هایپوناترمی را تا پنج برابر و موارد متوسط تا شدید را تا هشت برابر افزایش می‌دهد.<sup>۸</sup>

هایپوناترمی ناشی از تیازید عمدتاً به دلیل اختلال در بازجذب سدیم و کلرید در لوله دیستال کلیه، کاهش دفع آب آزاد و تحریک ترشح وازوپرسین ایجاد می‌شود. همچنین، تیازیدها با تأثیر بر کانال‌های آکواپورین-۲ در مجاری جمع‌آوری ادرار، موجب احتباس آب می‌گردند.<sup>۹</sup> عواملی مانند برخی پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی، افزایش سن، جنسیت زن، شاخص توده بدنی پایین، دیابت، سطح بالای گلوکز پلاسما، کاهش آلبومین سرم، مصرف داروهای مؤثر بر تعادل مایعات و دوزهای بالای تیازید می‌تواند خطر ابتلا را افزایش دهند.<sup>۱۱،۱۴</sup> شناخت این عوامل برای مدیریت و پیشگیری از TIH در بیماران پرخطر ضروری است.

هایپوناترمی ناشی از تیازید با افزایش خطر سقوط، شکستگی، بستری طولانی‌مدت، هزینه‌های درمانی و مرگ‌ومیر مرتبط می‌باشد.<sup>۳</sup> برخی مطالعات افزایش ۲۷٪ خطر بستری شدن را به‌ویژه در ماه نخست درمان، گزارش کردند و در سالمندان این عارضه با افزایش

سه حلقه‌ای (TCA)، کاربامازین/ اوکربازین و دزمئوپرسین با استخراج از پرونده دارویی بیمار به صورت متغیر دو حالت (بله/خیر) ثبت شد. در صورت نقص مستندات دارویی، وضعیت به صورت «نامشخص» گدگذاری گردید و در تحلیل‌ها مدیریت شد.

علل بستری بر اساس یادداشت پذیرش و خلاصه پرونده در یکی از گروه‌های از پیش تعریف شده (تشدید نارسایی قلبی/ ادم، اختلالات الکترولیتی، علائم نورولوژیک، درد قفسه سینه/ ارزیابی قلبی، نارسایی/ اختلال عملکرد کلیه و سایر) ثبت و گدگذاری شد.

در این مطالعه، آستانه‌های آزمایشگاهی به شرح زیر تعریف شدند: هایپوناترمی به صورت سدیم سرم  $< 135 \text{ mmol/l}$  و به سه دسته خفیف  $130-134$ ، متوسط  $129-125$  و شدید  $< 125 \text{ mmol/l}$  طبقه‌بندی شد.

در این مطالعه، شاخص‌های بیوشیمیایی بر اساس آستانه‌های از پیش تعیین شده طبقه‌بندی شد. به این ترتیب، هیپوکالمی به پتاسیم سرم  $> 3/5 \text{ mmol/l}$  و هایپرکالمی به مقادیر  $< 5/5 \text{ mmol/l}$  اطلاق شد. برای اسید اوریک، مقادیر کمتر از  $4 \text{ mg/dl}$  «کاهش»، بازه  $4-6/8 \text{ mg/dl}$  «طبیعی» و  $> 6/8 \text{ mg/dl}$  «افزایش» تلقی شد. گلوکز سرم  $> 80 \text{ mg/dl}$  «کاهش»،  $80-200 \text{ mg/dl}$  «طبیعی» و  $> 200 \text{ mg/dl}$  «افزایش» در نظر گرفته شد. همچنین، کراتینین سرم  $< 2 \text{ mg/dl}$  به عنوان «افزایش» تلقی شد. این مقادیر به عنوان معیارهای تشخیصی برای تحلیل داده‌های بیماران استفاده شدند.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از SPSS software, version 26 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) تجزیه و تحلیل شدند. برای متغیرهای کمی پیوسته، آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف معیار گزارش شد، در حالی که برای متغیرهای کیفی، فراوانی و درصد ارائه گردید.

توزیع نرمال داده‌های کمی با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov بررسی شد. برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین گروه‌ها از آزمون‌های Independent Samples t-test و One-way ANOVA استفاده گردید. مقایسه متغیرهای کیفی نیز با بهره‌گیری از آزمون‌های Chi-square test یا Fisher's exact test انجام شد. جهت ارزیابی اثر متغیرها بر زمان تا بروز پیامد از مدل Cox proportional hazards regression استفاده شد و برای برآورد شانس وقوع پیامد، مدل Multivariable logistic regression به کار رفت. همچنین،

سن، به عنوان یکی از متغیرهای پیش‌بینی‌کننده کلیدی ۱٫۸ در نظر گرفته شد. طراحی پژوهش با سطح اطمینان ۹۵٪ و توان آماری ۸۰٪ انجام شد که براساس آن، حداقل حجم نمونه مورد نیاز ۱۴۴ بیمار تعیین شد. به منظور افزایش دقت تحلیلی و اطمینان از کفایت آماری، در نهایت، ۲۱۷ پرونده بیمارستانی واجد شرایط در مطالعه وارد شدند.

در مرحله اولیه، ۲۴۱ پرونده پزشکی از بایگانی بیمارستان با استفاده از کدهای تشخیصی ICD-10 مرتبط با پرفشاری خون استخراج شد. از این تعداد، ۱۴ پرونده به دلیل عدم سابقه مصرف هیدروکلروتیازید، حذف شد. به موازات این فرآیند، جستجوی سیستماتیک در پایگاه داده مدیریت الکترونیکی داروهای بیمارستان، منجر به شناسایی ۱۲۰ پرونده الکترونیکی مرتبط با تجویز هیدروکلروتیازید شد. پس از ادغام مجموعه داده‌ها و اعمال معیارهای ورود و خروج، ۱۳۰ پرونده از مجموع ۳۴۷ پرونده اولیه به دلیل عدم انطباق با استانداردهای پژوهش کنار گذاشته شدند. معیارهای حذف شامل نقص اطلاعات دموگرافیک، ناقص بودن گزارش‌های بیوشیمیایی و عدم تطابق با پروتکل دارویی تعیین شده بود. در نهایت، ۲۱۷ بیمار بستری در بخش‌های قلب و نفرولوژی که واجد تمامی شرایط مطالعه بودند، وارد فاز تحلیل نهایی شدند. داده‌های مورد نیاز از طریق بررسی جامع پرونده‌های پزشکی الکترونیکی و فیزیکی بیماران بستری در بیمارستان آیت‌الله روحانی و با استفاده از چک‌لیست استاندارد جمع‌آوری شدند. برای اعتبارسنجی چک‌لیست، از بازیابی نظرات متخصصان و بررسی دقیق داده‌ها استفاده شد. صحت و یکپارچگی داده‌ها از طریق تأیید متقابل اطلاعات بین پرونده‌های پزشکی و سیستم اطلاعات بیمارستان (HIS) تضمین شد. چک‌لیست شامل داده‌های جمعیت‌شناختی (سن، جنس)، سابقه پزشکی (بیماری‌های همراه از جمله دیابت، نارسایی قلبی و بیماری مزمن کلیه)، جزئیات مصرف هیدروکلروتیازید (دوز ۱۲/۵، ۲۵ یا ۵۰ mg، مدت زمان مصرف از شروع تا بروز هایپوناترمی یا بستری شدن در بیمارستان)، علائم بالینی هایپوناترمی (سردرد، حالت تهوع، سرگیجه، ضعف، کاهش هوشیاری، تشنج) و پارامترهای بیوشیمیایی (سطح سدیم، پتاسیم، گلوکز، کراتینین و اسید اوریک سرم) بود. مصرف هم‌زمان داروهای مؤثر بر تعادل آب و الکترولیت شامل ضداسفردگی‌های سروتونریژیک (SSRI/SNRI)، ضداسفردگی‌های

که در گروه هایپوناترمی نیز بالاترین فراوانی را داشت (۷۴/۶٪)، در مقابل، بازه ۶-۴ هفته کمترین فراوانی را نشان داد (۰٪) در هایپوناترمی، ۵/۵٪ در گروه بدون هایپوناترمی). به صورت کلی، مدت مصرف هیدروکلروتیازید با بروز هایپوناترمی ارتباط معناداری نشان داد و مصرف کوتاه‌مدت‌تر با افزایش ریسک همراه بود.

در تحلیل چند متغیره (جدول ۲)، به‌منظور شناسایی عوامل مستقل مرتبط با بروز هایپوناترمی، تحلیل رگرسیون لجستیک انجام شد. مدل نهایی با استفاده از روش حذف گام‌به‌گام رو به عقب (Backward Elimination) طراحی گردید. براساس معیارهای آماری، اهمیت بالینی و قدرت پیش‌بینی، متغیرهایی نظیر سن، مدت مصرف هیدروکلروتیازید، دوز دارو، جنسیت، سطح پتاسیم سرم، اسید اوریک سرم و مصرف NSAIDs وارد مدل شدند. نتایج نشان داد که سن بالا، مصرف NSAIDs، مصرف کوتاه‌مدت هیدروکلروتیازید، و کاهش سطوح پتاسیم و اسید اوریک سرم با احتمال بیشتر خطر بروز هایپوناترمی در بیماران مبتلا به پرفشاری خون تحت درمان با هیدروکلروتیازید، همراه بودند. دوز دارو و جنسیت ارتباط معناداری نشان ندادند. جزئیات برآوردها در جدول ۲ آمده است. در این مطالعه، از مدل رگرسیون کاکس به‌منظور شناسایی عوامل مؤثر بر زمان بروز هایپوناترمی در بیماران مبتلا به پرفشاری خون تحت درمان با هیدروکلروتیازید، استفاده شد. در تحلیل بقا با مدل رگرسیون کاکس (جدول ۳)، سن بالاتر با کوتاه‌تر شدن زمان تا بروز هایپوناترمی همراه بود. همچنین، سطوح پایین‌تر پتاسیم و کاهش اسیداوریک سرم با افزونگی خطر بروز زود هنگام هایپوناترمی همراهی نشان دادند. در مقابل، جنسیت و بخشی از بیماری‌های زمینه‌ای (مانند دیابت و نارسایی قلبی) ارتباط معناداری با زمان تا رویداد نداشتند. جزئیات برآوردها (HR، CI، P) در جدول ۳ گزارش شده است.

شدت هایپوناترمی در اغلب موارد خفیف بود، نتایج شدت در جدول ۴ ارائه شده است.

در مطالعه حاضر، به‌منظور بررسی عوامل مرتبط با شدت هایپوناترمی ناشی از هیدروکلروتیازید، مدل رگرسیون لجستیک چندحالتی اجرا شد. مدل رگرسیون لجستیک چندحالتی (جدول ۴) نشان داد که با گروه مرجع: بدون هایپوناترمی، سن بالاتر با افزایش احتمال هایپوناترمی متوسط و شدید در ارتباط است و همچنین

به‌منظور بررسی ارتباط میان متغیرها و شدت هایپوناترمی، از مدل Multinomial logistic regression استفاده شد. سطح معناداری آماری در تمامی تحلیل‌ها  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

پروتکل این مطالعه با دریافت کد اخلاقی شماره IR.MUBABOL.HRI.REC.1403.160 از کمیته اخلاق پژوهشکده سلامت دانشگاه علوم پزشکی بابل مورد تأیید نهایی قرار گرفت. تمامی مراحل پژوهش با رعایت اصول حریم خصوصی و محرمانگی اطلاعات و مطابق با اعلامیه هلسینکی (نسخه ۲۰۱۳) و دستورالعمل‌های ملی اخلاق در پژوهش‌های پزشکی ایران اجرا شد.

## یافته‌ها

این مطالعه عوامل مرتبط با بروز هایپوناترمی در بیماران تحت مطالعه را مورد بررسی قرار داد. در جدول ۱، ویژگی‌های پایه بیماران براساس وقوع هایپوناترمی ارائه شده است. مطابق داده‌های این جدول، توزیع جنسیتی در هر دو گروه مشابه بوده و تعداد زنان در هر دو گروه بیشتر از مردان بوده است. میانگین سنی در گروه هایپوناترمی بالاتر گزارش شد. به طور کلی، سن بالاتر، مدت زمان کوتاه‌تر مصرف هیدروکلروتیازید و بروز برخی علائم بالینی (تهوع/استفراغ، سرگیجه، ضعف و بی‌حالی، تغییر سطح هوشیاری و تشنج) و تغییرات بیوشیمیایی (سطح سدیم و پتاسیم سرم و اسیداوریک) با افزایش احتمال ابتلا به هایپوناترمی همراه بوده است. مصرف هم‌زمان NSAIDs در گروه هایپوناترمی بیشتر بود. در حالی که مقادیر گلوکز، کراتینین، جنسیت و بیماری‌های زمینه‌ای تفاوت معناداری بین دو گروه نشان ندادند. از میان ۷۱ بیمار هایپوناترمیک، ۳۵ نفر (۴۹/۳٪) خفیف (سدیم ۱۳۴-۱۳۰)، ۲۲ نفر (۳۰/۹٪) متوسط (۱۲۹-۱۲۵) و ۱۴ نفر (۱۹/۷٪) هایپوناترمی شدید با سطح سدیم بیشتر از ۱۲۵ mmol/l بودند. به این ترتیب، بیشترین فراوانی مربوط به هایپوناترمی خفیف بود. توزیع سنی بیماران هایپوناترمیک نشان داد بیشترین توزیع سنی در بازه ۷۹-۷۰ سال (۳۵/۲٪) دیده شد. میانگین سن در بیماران هایپوناترمیک به‌طور معناداری از گروه بدون هایپوناترمی بالاتر بود (۶۹/۷۰±۱۲/۸۷ سال در مقابل ۶۲/۰۲±۱۳/۴۵ سال،  $P < 0/01$ ). در تحلیل مدت مصرف هیدروکلروتیازید، بیشترین فراوانی در کل نمونه مربوط به مصرف کمتر از دو هفته بود (۶۲/۷٪)

جدول ۱: ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگان مبتلا و غیرمبتلا به هایپوناترمی

متغیر	بدون هایپوناترمی (تعداد=۱۴۶)	بدون هایپوناترمی (تعداد=۷۱)	P
<b>جنسیت</b>			
مرد	۵۶(۳۸/۴)	۲۲(۳۱)	۰/۲۸۸
زن	۹۰(۶۱/۶)	۴۹(۶۹)	
<b>سن (سال) میانگین ± انحراف معیار</b>			
گروه سنی، تعداد(%)	۶۲/۰۲ ± ۱۳/۴۵	۶۹/۷۰ ± ۱۲/۸۷	* < ۰/۰۰۱
<b>کمتر از ۶۰ سال</b>			
۶۰-۶۹	۴۴(۳۰/۱)	۱۲(۱۶/۹)	
۷۰-۷۹ سال	۳۲(۲۱/۹)	۲۵(۳۵/۲)	
۸۰ سال و بیشتر	۱۴(۹/۶)	۱۸(۲۵/۳)	
<b>مصرف هیدروکلروتیازید</b>			
دوز (میلی‌گرم)، میانگین ± انحراف معیار	۱۳/۵۰ ± ۳۰/۰۵	۱۳/۷۸ ± ۳۰/۱۰	۰/۹۷۸
مدت زمان مصرف (هفته)، میانگین ± انحراف معیار	۶/۵۳ ± ۳۲/۳	۱/۸۹ ± ۱/۹۸	* < ۰/۰۱۴
مصرف کمتر از دو هفته، تعداد(%)	۸۳(۶۵/۸)	۵۳(۷۴/۶)	*** < ۰/۰۳۱
مصرف NSAIDs، تعداد(%)	۱۴(۹/۶)	۱۶(۲۲/۵)	*** < ۰/۰۱۰
<b>بیماری‌های زمینه‌ای</b>			
دیابت، تعداد(%)	۴۵(۳۰/۸)	۳۱(۴۳/۷)	۰/۰۶۳
نارسایی قلبی، تعداد(%)	۱۷(۱۱/۶)	۱۲(۱۶/۹)	۰/۲۸۶
نارسایی مزمن کلیوی، تعداد(%)	۱۰(۶/۸)	۲(۲/۲)	۰/۲۲۳
<b>علائم بالینی</b>			
تهوع/استفراغ، تعداد(%)	۳۶(۲۴/۷)	۴۳(۶۰/۶)	*** < ۰/۰۰۱
سر درد، تعداد(%)	۳۲(۲۱/۹)	۲۱(۲۹/۶)	** < ۰/۰۲۱۸
سرگیجه، تعداد(%)	۴(۲/۷)	۱۳(۱۸/۳)	* < ۰/۰۰۱
ضعف/بی‌حالی، تعداد(%)	۱(۰/۷)	۲۰(۲۸/۲)	** < ۰/۰۰۱
تغییر سطح هوشیاری، تعداد(%)	۰(۰)	۱۱(۱۵/۵)	** < ۰/۰۰۱
تشنج	۰(۰)	۳(۲)	۰/۰۳۴
<b>عوامل بیوشیمیایی</b>			
سدیم (mmol/l)، میانگین ± انحراف معیار	۱۳۹ ± ۱/۹۷	۱۲۳/۵۹ ± ۹/۵۳	* < ۰/۰۰۱
پتاسیم (mmol/l)، میانگین ± انحراف معیار	۴/۱۵ ± ۰/۴۳	۳/۸۹ ± ۰/۶۶	* < ۰/۰۰۱
اسید اوریک (mg/dl)، میانگین ± انحراف معیار	۵/۶۵ ± ۱/۳۳	۴/۷۵ ± ۲/۰۹	* < ۰/۰۰۱
گلوکز (mg/dl)، میانگین ± انحراف معیار	۱۳۴/۶۷ ± ۴۵/۶۸	۱۳۳/۳۸ ± ۳۶/۸۶	۰/۸۳۶
کراتینین (mg/dl)، میانگین ± انحراف معیار	۱/۶۰ ± ۰/۳۳	۱/۰۹ ± ۰/۳۴	۰/۵۵۷

آزمون آماری: \* t-test، \*\* Fisher's exact test و \*\*\* Chi-square test. تمامی آزمون‌ها دوطرفه بود، مقدار P برای متغیرهای کمی بر Independent samples t-test و ANOVA. برای متغیرهای کیفی بر اساس Chi-square test یا در موارد خاص Fisher's exact test محاسبه شده است. مقادیر  $P < ۰/۰۰۵$  از نظر آماری معنادار تلقی شد.

جدول ۲: تحلیل مدل رگرسیون لجستیک چندمتغیره برای شناسایی عوامل خطر هایپوناترمی ناشی از هیدروکلروتیازید در بیماران مبتلا به پرفشاری خون

متغیر	نسبت شانس (OR) با فاصله اطمینان ۹۵٪	P
سن (به ازای هر سال افزایش)	۱/۰۵۸(۱/۰۳۵-۱/۰۸۶)	* < ۰/۰۰۱
جنسیت (مرد در مقایسه با زن)	۰/۹۰۴(۰/۴۶۸-۱/۷۴۶)	۰/۷۶۳
دوز هیدروکلروتیازید (mg)	۰/۹۹۸(۰/۹۷۵-۱/۰۲۱)	۰/۸۵۲
مدت مصرف هیدروکلروتیازید (به ازای هر هفته افزایش)	۰/۸۴۲(۰/۷۱۲-۰/۹۹۷)	* ۰/۰۴۶
پتاسیم سرم (به ازای هر واحد افزایش)	۰/۳۵۹(۰/۱۹۵-۰/۶۵۹)	* ۰/۰۰۱
اسید اوریک سرم (به ازای هر واحد افزایش)	۰/۳۶۳(۰/۵۱۶-۰/۷۸۲)	* ۰/۰۰۱
NSAIDs (بله/خیر)	۲/۷۴۳(۱/۲۵۳-۶/۰۰۳)	* ۰/۰۱۲

نسبت شانس: OR (Odds Ratio), فاصله اطمینان ۹۵٪: CI (Confidence Interval). متغیرهای وارد شده در مدل براساس شواهد بالینی و نتایج آزمون‌های تک‌متغیره انتخاب شده‌اند. مقادیر >1 OR نشان‌دهنده افزایش خطر و <1 OR نشان‌دهنده اثر محافظتی هستند. مقادیر \* < ۰/۰۵ P از نظر آماری معنادار تلقی شد.

جدول ۳: تحلیل مدل رگرسیون کاکس برای تعیین عوامل مؤثر بر زمان تا بروز هایپوناترمی ناشی از هیدروکلروتیازید در بیماران مبتلا به پرفشاری خون

متغیر	نسبت خطر (HR) با فاصله اطمینان ۹۵٪	P*
سن (به ازای هر سال افزایش)	۱/۰۲۸(۱/۰۰۸-۱/۰۴۸)	۰/۰۰۵
پتاسیم سرم (به ازای هر واحد افزایش)	۰/۵۳۸(۰/۳۵۳-۰/۸۱۹)	۰/۰۰۴۵
اسید اوریک سرم (به ازای هر واحد افزایش)	۰/۷۶۰(۰/۶۵۸-۰/۸۷۸)	۰/۰۰۱

نسبت خطر (Hazard Ratio), CI: فاصله اطمینان ۹۵٪: مدل رگرسیون کاکس (Cox Proportional Hazards Model) برای ارزیابی عوامل مؤثر بر زمان تا بروز هایپوناترمی به‌کار گرفته شد. مقادیر HR بزرگ‌تر از ۱ نشان‌دهنده افزایش خطر و مقادیر کمتر از ۱ نشان‌دهنده اثر محافظتی می‌باشند. مقادیر \* < ۰/۰۵ P از نظر آماری معنادار تلقی شد.

(NSAIDs) و سطوح پایین‌تر پتاسیم و اسید اوریک سرم و نارسایی قلبی و کلیوی از مهم‌ترین عوامل خطر بروز هایپوناترمی ناشی از هیدروکلروتیازید در بیماران مبتلا به پرفشاری خون هستند که با تحقیقات پیشین همخوانی دارد.

مطالعات متعددی در مناطق اروپا، آسیا و آمریکای شمالی همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، به طور مکرر نقش سن را به عنوان یک عامل خطر مستقل در بروز هایپوناترمی ناشی از تیازیدها گزارش کرده‌اند.<sup>۱۳، ۱۷</sup> یک مطالعه گذشته‌نگر که بر روی سالمندان بستری با میانگین سنی ۸۴ سال و در بازه سنی ۱۰۴-۸۰ سال انجام شده است، شیوع کلی هایپوناترمی را در این جمعیت ۲۴/۷٪ گزارش کرده است.

کاهش سطح پتاسیم و اسید اوریک سرم نیز با شدت‌های بالاتر هایپوناترمی رابطه دارد. سایر عوامل مانند جنسیت، دوز و مدت مصرف دارو، دیابت، نارسایی قلبی و نارسایی مزمن کلیوی ارتباط معناداری نداشتند. مقادیر OR، ۹۵٪ CI و P در جدول ۴ ارائه شده‌اند.

## بحث

یافته‌های این مطالعه تأیید می‌کند که سن، دیابت، نارسایی قلبی، سطح پتاسیم و اسید اوریک که سن بالا، مصرف کوتاه‌مدت هیدروکلروتیازید، مصرف همزمان داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی

جدول ۴: نتایج رگرسیون لجستیک چندحالتی برای بررسی عوامل مرتبط با شدت هایپوناترمی در بیماران تحت درمان با هیدروکلروتیازید

متغیر	شدت هایپوناترمی	نسبت شانس (OR) با فاصله اطمینان ۹۵٪	P
سن (سال)	خفیف	۰/۹۷(۱/۰۴۰-۰/۸۱۶)	۰/۴۰۴
	متوسط	۱/۱۰۵(۱/۱۸۱-۱/۰۳۴)	*۰/۰۰۳
	شدید	۱/۰۹۸(۱/۱۵۵-۱/۰۴۴)	*۰/۰۰۱
جنسیت (مرد)	خفیف	۰/۷۸(۱/۸۵۶-۰/۱۵۳)	۰/۹۴۶
	متوسط	۰/۷۸(۴/۸۵۶-۰/۶۲۲)	۰/۹۴۶
	شدید	۰/۰۷۲(۱/۲۳۷-۰/۰۹۵)	۰/۲۹۷
دوز دارو (mg)	خفیف	۰/۹۷۸(۱/۰۴۵-۰/۵۰۳)	۰/۱۱۱
	متوسط	۰/۹۷۵(۱/۰۷۲-۰/۳۶۴)	۰/۱۲۲
	شدید	۰/۹۵۵(۱/۰۳۶-۰/۸۰۰)	۰/۹۹۵
مدت مصرف دارو (هفته)	خفیف	۰/۷۵۷(۱/۱۲۲-۰/۴۱۴)	۰/۹۲۱
	متوسط	۰/۳۱۲(۱/۲۵۰-۰/۱۸۴)	۰/۶۲۵
	شدید	۰/۵۵۸(۱/۱۴۴-۰/۲۲۱)	۰/۷۹۹
دیابت	خفیف	۰/۱۶۱(۱/۸۰۳-۰/۳۱۵)	۰/۵۳۸
	متوسط	۰/۱۲(۱/۸۰۳-۰/۳۱۵)	۰/۶۲۶
	شدید	۰/۰۸۱(۱/۰۳۴-۰/۰۵۶)	۰/۲۹
نارسایی قلبی	خفیف	۰/۰۹۶(۱/۹۷۱-۰/۰۴۴)	۰/۳۰۵
	متوسط	۰/۰۹(۴/۸۷۰-۰/۶۸۴)	۰/۶۶
	شدید	۰/۱۲۷(۳/۰۷۹-۰/۵۶۳)	۰/۶۲۴
نارسایی مزمن کلیوی	خفیف	۱۱/۳۲۳(۲۷/۶۲۷-۰/۲۹۰)	۰/۳۷
	متوسط	۷۲/۶۶۶(۵۵/۵۶۸-۰/۴۲۷)	۰/۱۹
	شدید	۶/۲۱۴(۱۷/۳۱۳-۰/۲۲۴)	۰/۲۸۱
پتاسیم (mmol/L)	خفیف	۰/۶۱۳(۵/۰۹۱-۰/۹۲)	۰/۲۹۲
	متوسط	۰/۰۲۷(۰/۳۸۳-۰/۰۴۳)	*۰/۰۰۱
	شدید	۰/۰۴۳(۰/۶۹۸-۰/۳۱۷)	*۰/۰۰۱
اسید اوریک (mg/dL)	خفیف	۰/۴۵۶(۰/۹۱۵-۰/۰۱۴)	*۰/۰۱۴
	متوسط	۰/۴۲۵(۰/۰۱۷-۰/۴۲۵)	۰/۰۶
	شدید	۰/۳۱۷(۰/۶۹۸-۰/۳۱۷)	*۰/۰۰۱
گلوکز (mg/dL)	خفیف	۰/۹۸۲(۱/۰۰۹-۰/۵۴۶)	۰/۹۹۶
	متوسط	۰/۹۶۸(۱/۰۱۵-۰/۴۷۴)	۰/۹۹۱
	شدید	۰/۹۷۳(۱/۰۰۷-۰/۲۳۷)	۰/۹۹
کراتینین (mg/dL)	خفیف	۲/۷۸(۲/۸۳۲-۰/۶۸۲)	۰/۱۵۴
	متوسط	۱۱/۳۲۳(۲۷/۶۲۷-۰/۲۹۰)	۰/۳۷
	شدید	۴/۰۲۶(۲۵/۶۶۶-۰/۶۳۲)	۰/۱۴۱

نسبت شانس (Odds Ratio) برای هر متغیر در هر شدت هایپوناترمی نسبت به گروه مرجع (عدم هایپوناترمی خفیف) محاسبه شد. مقادیر OR بزرگ‌تر از یک نشان‌دهنده افزایش شانس هایپوناترمی در شدت موردنظر با افزایش متغیر مربوطه است. CI ۹۵٪: فاصله اطمینان ۹۵٪ برای OR گزارش شد. مقادیر  $P < ۰/۰۵$  از نظر آماری معنادار تلقی شد. متغیرهای پیوسته (سن، پتاسیم، اسید اوریک، گلوکز، کراتینین) به ازای هر واحد افزایش گزارش شده‌اند.

یافته‌های این پژوهش به‌وضوح نشان‌دهنده وجود رابطه‌ای معنادار میان افزایش سن و بروز هایپوناترمی، هم از نظر میزان شیوع و هم از لحاظ شدت بالینی، هستند.<sup>۱۸</sup> این پدیده احتمالاً ناشی از کاهش ظرفیت کلیه‌ها در دفع آب آزاد و کاهش فیلتراسیون گلوبولی در سالمندان است.<sup>۱۹</sup> بنابراین با توجه به افزایش خطر پیامدهای نامطلوب، از جمله شکستگی‌ها، سکنه مغزی و بیماری‌های قلبی-عروقی در سالمندان، پایش دقیق وضعیت الکترولیتی و تنظیم دوز تیازیدها برای این جمعیت ضروری به‌نظر می‌رسد.<sup>۱۳</sup>

یکی از یافته‌های برجسته این پژوهش، وجود ارتباط معکوس میان مدت مصرف هیدروکلروتیازید و بروز هایپوناترمی بود، به‌طوری‌که مصرف کوتاه‌مدت این دارو، به‌ویژه در دو هفته نخست آغاز درمان، با افزایش قابل‌توجه خطر هایپوناترمی همراه بود. این یافته با نتایج مطالعه Anderson و همکاران همسو است؛ آنان نشان دادند که میزان شیوع تجمعی هایپوناترمی متوسط تا شدید طی دو سال، در بیمارانی که بندروفلوپتیازید یا ترکیب هیدروکلروتیازید با مهارکننده‌های سیستم رنین-آنژیوتانسین را دریافت کرده‌اند، به‌طور معناداری بیشتر از بیمارانی بوده است که داروهای غیرتیازیدی مانند مسدودکننده‌های کانال کلسیم مصرف کرده‌اند. این تفاوت به‌ویژه در ۳۰ روز نخست درمان و در میان سالمندان یا بیماران دارای بیماری‌های زمینه‌ای، برجسته‌تر بوده است. اگرچه پس از گذشت یک سال از شروع درمان، خطر هایپوناترمی تا حدی کاهش می‌یابد، اما همچنان بالاتر از سطح پایه باقی می‌ماند. این موضوع، ضرورت پایش دقیق بیماران در هفته‌های ابتدایی آغاز درمان را برجسته می‌سازد.<sup>۱۷</sup>

شواهد موجود حاکی از آن است که هایپوناترمی ناشی از تیازیدها در ۵۰ تا ۹۰٪ موارد، طی دو هفته نخست پس از شروع درمان بروز می‌کند. با این حال، مواردی از بروز این اختلال در چند ساعت یا روز اول درمان نیز گزارش شده است که نشان‌دهنده تأثیر سریع تیازیدها بر هموستاز الکترولیتی بدن است.<sup>۱۰</sup> همچنین، هایپوناترمی ممکن است در هر زمان طی مصرف دارو، به‌ویژه در حضور عوامل خطر مانند سن بالا، مصرف همزمان سایر داروها یا تغییر در مصرف سدیم و آب، ایجاد شود.<sup>۲</sup>

در همین راستا، نتایج یک متاآنالیز که به بررسی زمان بروز هایپوناترمی ناشی از تیازیدها و ارزیابی اثربخشی پروتکل‌های فعلی پایش الکترولیت پرداخته بود، نشان داد که میانگین زمان بروز

یافته‌های ما با نتایج مطالعات پیشین هم‌راستا است، کاهش پتاسیم

در بیماران دریافت‌کننده تیاژید، به‌ویژه سالمندان و بیماران دارای بیماری‌های زمینه‌ای، ضروری به‌نظر می‌رسد.

در مطالعه حاضر، مصرف همزمان داروهای NSAIDs نیز به‌عنوان یک عامل خطر مستقل برای بروز هایپوناترمی ناشی از مصرف هیدروکلروتیازید، شناسایی شد. مطالعات قبلینیزهمسو با مطالعه حاضر، بر اهمیت نظارت بر مصرف NSAIDs ها در بیماران تحت درمان با تیاژیدها تأکید دارند.<sup>۱۵ و ۱۶</sup> علاوه بر این، در نتایج بررسی Zhang و همکاران نیز ارتباط قابل‌توجهی بین هایپوناترمی و داروهای تجویز شده رایج در بزرگسالان مسن، مانند NSAIDs (۱۲/۴٪) و دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم (۲۹/۵٪) گزارش شد.<sup>۱۸</sup> مکانیسم احتمالی این اثر، مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها توسط NSAIDs ها و کاهش جریان خون کلیوی است که می‌تواند دفع آب آزاد را مختل کند و منجر به تجمع آب و کاهش سدیم سرم شود.<sup>۳۳</sup> این شواهد بر اهمیت بررسی دقیق تداخل‌های دارویی و پایش منظم الکترولیت‌ها در بیماران پرخطر تأکید دارند.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان‌دهنده بار بالینی قابل‌توجه هایپوناترمی ناشی از مصرف هیدروکلروتیازید است، به‌طوری که بروز علائمی مانند تهوع، سرگیجه، ضعف، اختلال هوشیاری و تشنج در بیماران مبتلا به هایپوناترمی به‌طور معناداری شایع‌تر بود. این علائم می‌توانند به عنوان نشانگرهای هشداردهنده بالینی برای شناسایی و مدیریت زودهنگام هایپوناترمی مورد توجه قرار گیرند.

انتقال اسمزی آب به سلول‌های مغزی اغلب باعث علائم عصبی در مصرف TIH می‌شود. طبق تحقیقات قبلی، هایپوناترمی همچنین با خطر بیشتر شکستگی، نارسایی کلیه و حتی مرگ مرتبط بوده است.<sup>۹</sup> بر همین اساس، برخی مطالعات توصیه می‌کنند که در صورت بروز هایپوناترمی، مصرف تیاژیدها به‌سرعت قطع شود، چرا که این عارضه حتی بدون افزایش مرگ‌ومیر بیمارستانی می‌تواند پیامدهای جدی به دنبال داشته باشد.<sup>۲۲ و ۲۴</sup> همچنین، بی‌اشتهایی به‌عنوان یکی از علائم هشداردهنده در بیماران هیپوولمیک مطرح است که می‌تواند بیانگر شدت بیماری یا کاهش حجم داخل عروقی باشد.<sup>۲۲</sup> با این حال، برخی پژوهش‌ها گزارش کرده‌اند که بیماران دریافت‌کننده تیاژید، علی‌رغم بروز بیشتر عوارض هایپوناترمی و شکستگی‌ها، از بقای کلی شش‌ساله بهتری نسبت به افراد فاقد درمان تیاژیدی برخوردار بوده‌اند.<sup>۱۴</sup> این یافته‌ها نشان می‌دهد که در صورت پایش دقیق و

سرم می‌تواند به‌عنوان شاخصی از دفع بیش از حد الکترولیت‌ها تحت تأثیر دیورتیک‌ها تلقی شود و با افزایش خطر هایپوناترمی همراه است. همچنین، سطوح پایین اسید اوریک سرم به‌عنوان یک شاخص حساسیت به تیاژیدها و افزایش خطر هایپوناترمی در برخی مطالعات مطرح شده است.<sup>۱۹ و ۲۰</sup> مکانیسم‌های فیزیولوژیک متعددی برای ارتباط هایپوولمیک پیشنهاد شده است. به‌عنوان مثال، هیپوولمیک خفیف در هایپوناترمی ناشی از تیاژید ممکن است علاوه بر دفع بیش از حد سدیم و تبادل الکتروژنیک پتاسیم در مجاری جمع‌کننده کلیه، از طریق فعال‌سازی مسیرهایی مانند آلدوسترون و محور WNK- ROMK-NCC نیز ایجاد شود.<sup>۱۹</sup>

در زمینه متابولیسم اسید اوریک، هایپوناترمی ناشی از دیورتیک‌ها، به‌ویژه تیاژیدها، با تغییرات قابل‌توجهی همراه است، به‌طوری که سطوح پایین اسید اوریک (کمتر از ۴ mg/dl) می‌تواند نشان‌دهنده وضعیت مشابه سندرم ترشح نامناسب هورمون ضددیورتیک (SIADH) باشد، در حالی که سطوح بالاتر (بیش از ۴ mg/dl) معمولاً بیانگر کاهش حجم خارج سلولی است. اگرچه برخی مطالعات، علاوه بر سطح اسید اوریک، درصد دفع اسید اوریک (FEUA) را نیز به‌عنوان شاخصی برای تمایز مکانیسم‌های مختلف هایپوناترمی بررسی کرده‌اند، اما کاربرد این شاخص در هایپوناترمی ناشی از تیاژیدها محدود گزارش شده است.<sup>۲۱</sup> در مطالعه حاضر، تنها سطح اسید اوریک اندازه‌گیری شد و FEUA محاسبه نگردید؛ با این حال، یافته‌های ما ارتباط آماری معناداری بین سطح اسید اوریک و بروز هایپوناترمی ناشی از هیدروکلروتیازید نشان داد.

نتایج مطالعه دیگری نیز در تأیید یافته‌های ما، نشان داد که در بیماران دریافت‌کننده تیاژید، سطح سدیم، پتاسیم، کلر و اسمولالیته سرم کاهش یافته و همزمان اوره، کراتینین و گلوکز سرم افزایش یافته بود. همچنین، سطح اسید اوریک در بیماران هیپوولمیک نسبت به بیماران نورموولمیک بالاتر بود، گرچه تفاوت معناداری در کسر دفع اسید اوریک (FEUA) بین گروه‌ها مشاهده نشد.<sup>۲۲</sup> با توجه به مجموعه شواهد فوق، می‌توان نتیجه گرفت که حتی در غیاب اندازه‌گیری FEUA، ارزیابی سطح اسید اوریک می‌تواند به‌عنوان شاخصی مؤثر در تبیین پاتوژنز هایپوناترمی ناشی از تیاژیدها و بهبود استراتژی‌های نظارتی و تشخیصی مورد استفاده قرار گیرد. بر این اساس، پایش منظم و دقیق پارامترهای بیوشیمیایی، به‌ویژه پتاسیم و اسید اوریک،

همچنین، بررسی اثربخشی مداخلات بالینی نظیر تعدیل دوز دارو و مکمل یاری پتاسیم در پیشگیری از هایپوناترمی در جمعیت‌های پرخطر می‌تواند مسیر مناسبی برای ارتقای مراقبت‌های بالینی باشد. توسعه و ارزیابی الگوریتم‌های تصمیم‌گیری بالینی مبتنی بر این داده‌ها، به همراه تحلیل هزینه-فایده این اقدامات در کاهش مدت بستری و هزینه‌های درمانی، از دیگر پیشنهاد‌های قابل پیگیری در مطالعات آینده است.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که هایپوناترمی یک عارضه شایع در بیماران تحت درمان با هیدروکلروتیازید است. سن بالا، مصرف کوتاه‌مدت هیدروکلروتیازید، استفاده هم‌زمان از NSAIDs، و سطوح پایین پتاسیم و اسید اوریک سرم از عوامل خطر مهم برای بروز هایپوناترمی هستند. یافته مهم این پژوهش، ارتباط معکوس بین مدت مصرف دارو و بروز هایپوناترمی است که نشان می‌دهد خطر هایپوناترمی در هفته‌های نخست درمان بیشتر است. همچنین، کاهش سطح پتاسیم و اسید اوریک سرم می‌تواند به عنوان نشانگرهای زیستی برای پیش‌بینی خطر و شدت هایپوناترمی مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به پیامدهای بالینی بالقوه خطرناک هایپوناترمی، پایش منظم الکترولیت‌ها و توجه ویژه به بیماران پرخطر، به ویژه سالمندان، ضروری است. انجام مطالعات آینده‌نگر و چندمرکزی جهت تایید یافته‌ها و ارائه راهکارهای عملی بیشتر توصیه می‌شود.

سپاسگزاری: نویسندگان از تمامی کارکنان و همکارانی که در جمع‌آوری، سامان‌دهی و استخراج داده‌های پژوهشی همکاری نمودند صمیمانه قدردانی می‌کنند. این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی عوامل با هایپوناترمی ناشی از هیدروکلروتیازید در بیماران مبتلا به پرفشاری خون بستری در بیمارستان" در مقطع دکترای پزشکی در سال ۱۴۰۳ و کد اخلاق ۱۶۰، ۱۴۰۳، IR.MUBABOL.HRI.REC. می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بایل اجرا شده است.

## References

1. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, Gregg EW, Bennett JE, Solomon B, Singleton RK, Sophia MK. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398(10304):957-80.
2. Zappa M, Golino M, Verdecchia P, Angeli F. Genetics of hypertension: from monogenic analysis to GETomics. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2024;11(5):154.
3. Pagliuca S, Wagner C, Pietruszka BL, Jindal SK. Thiazide-Induced Hyponatremia Presenting as a Fall in an Older Adult. *Federal Practitioner*. 2024;41(2):58.

مستمر بالینی، استفاده از داروهای تیازیدی می‌تواند همچنان مزایای بقایی قابل توجهی برای بیماران پرخطر به همراه داشته باشد.

این مطالعه از نوع گذشته‌نگر بوده و داده‌ها براساس پرونده‌های پزشکی بیماران استخراج شده است؛ بنابراین امکان وجود خطاهای ثبت اطلاعات و داده‌های ناقص محتمل است. یکی از محدودیت‌های اصلی این پژوهش، نقص مستندات دارویی در بخشی از پرونده‌ها بود که موجب شد اطلاعات مربوط به مصرف برخی داروهای مؤثر بر سدیم (مانند SSRI، SNRI، TCA و کاربامازپین/ اوکربازپین) برای تمام بیماران به‌طور کامل در دسترس نباشد. این امر احتمال سوگیری باقیمانده را به‌طور کامل رد نمی‌کند و در تفسیر نتایج به آن توجه شده است. همچنین، به دلیل نوع طراحی گذشته‌نگر مطالعه، امکان بررسی برخی عوامل مداخله‌گر و احتمالاً تأثیرگذار بر تعادل الکترولیتی نظیر وضعیت تغذیه، میزان مصرف مایعات و سطح فعالیت بدنی وجود نداشت. انجام این پژوهش در یک مرکز درمانی واحد نیز محدودیتی دیگر محسوب می‌شود که تعمیم نتایج به سایر جمعیت‌ها و مراکز درمانی نیازمند مطالعات گسترده‌تر و چندمرکزی است. علاوه بر این، عدم بررسی وضعیت بیماران در پیگیری‌های بلندمدت پس از ترخیص، مانع ارزیابی تأثیرات پایدار مصرف دارو بر تعادل الکترولیتی شده است.

کاربرد پژوهش در بالین: نتایج این مطالعه می‌تواند به‌عنوان راهنمای بالینی برای پزشکان درپایش منظم سطح الکترولیت‌ها به ویژه پتاسیم و اسید اوریک در بیماران دریافت‌کننده HCTZ به‌ویژه در سالمندان، مورد استفاده قرار گیرد. علاوه بر این، آموزش بیماران و مراقبین درباره علائم هشدار هایپوناترمی می‌تواند در پیشگیری از عوارض جدی مؤثر باشد.

کاربردهای پژوهش در مطالعات آینده: نتایج این پژوهش زمینه‌ساز طراحی مطالعات آتی با رویکرد طولی و در مقیاس وسیع‌تر، در مراکز درمانی متعدد است تا اعتبار خارجی یافته‌ها افزایش یابد.

4. Kayar NB, Kayar Y, Ekinci I, Erdem ED, Ismailova M, Sit D. Relation between severity of hyponatremia and comorbidity in elderly patients who develop hyponatremia. *Biomedical Research*. 2016;27(3):872-6.
5. Ravioli S, Bahmad S, Funk G-C, Schwarz C, Exadaktylos A, Lindner G. Risk of electrolyte disorders, syncope, and falls in patients taking thiazide diuretics: results of a cross-sectional study. *The American journal of medicine*. 2021;134(9):1148-54.
6. Singh A, Ahuja R, Sethi R, Pradhan A, Srivastava V. Prevalence and incidence of hyponatremia and their association with diuretic therapy: results from North India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2019;8(12):3925-30.
7. Al Qahtani M, Alshahrani A, Alskaini A, Abukhalid N, Al Johani N, Al Ammari M, et al. Prevalence of hyponatremia among patients who used indapamide and hydrochlorothiazide: a single center retrospective study. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2013;24(2):281-5.
8. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiten R, Lous JJ, Hofman A, Uitterlinden AG, et al. Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. *American journal of kidney diseases*. 2013;62(1):67-72.
9. Frenkel NJ, Vogt L, De Rooij SE, Trimpert C, Levi MM, Deen PM, 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. *Journal of Hypertension*. 2015;33(3):627-33.
10. Hwang KS, Kim G-H. Thiazide-induced hyponatremia. *Electrolytes & Blood Pressure: E & BP*. 2010;8(1):51.
11. Chattakul P, Napinkul P, Khamsai S, Limpawattana P, Chindapasirt J, Chotmongkol V, et al. Additional risk factors associated with symptomatic hydrochlorothiazide-induced hyponatremia in hypertensive patients. *Arterial Hypertension*. 2020;24(1):16-21.
12. Mannheimer B, Bergh CF, Falhammar H, Calissendorff J, Skov J, Lindh JD. Association between newly initiated thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatremia. *European journal of clinical pharmacology*. 2021;77:1049-55.
13. Yang H, Hsu JL, Kuo Y-H, Liao K-F. Thiazide-associated hyponatremia increases the risk of major adverse cardiovascular events among elderly Taiwanese patients. *BMC geriatrics*. 2023;23(1):862.
14. Kwon S, Kim H, Lee J, Shin J, Kim SH, Hwang JH. Thiazide-associated hyponatremia in arterial hypertension patients: A nationwide population-based cohort study. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2024;17(2):296-306.
15. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2016;13(2):175.
16. Abd ElHafeez S, D'Arrigo G, Leonardis D, Fusaro M, Tripepi G, Roumeliotis S. Methods to analyze time-to-event data: the cox regression analysis. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021;2021(1):1302811.
17. Andersson NW, Wohlfahrt J, Feenstra B, Hviid A, Melbye M, Lund M. Cumulative incidence of thiazide-induced hyponatremia: a population-based cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2024;177(1):1-11.
18. Zhang X, Li X-Y. Prevalence of hyponatremia among older inpatients in a general hospital. *European geriatric medicine*. 2020;11:685-92.
19. 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? *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(4):566-77.
20. Andersson NW, Jakobsen KD, Hviid A, Feenstra B, Melbye M, Wohlfahrt J, Lund M. Predicting high excess risk of hyponatremia among thiazide users. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2025 Jul 30:zwaf474.
21. Bassi V, Fattoruso O. The role of fractional excretion of uric acid in the differential diagnosis of hypotonic hyponatraemia in patients with diuretic therapy. *Cureus*. 2020;12.(ε)
22. Kľhůfek J, Šálek T. Thiazide-associated hyponatremia in internal medicine patients: analysis of epidemiological and biochemical profiles. *Postgraduate Medicine*. 2022;134(5):487-93.
23. Palmer BF, Clegg DJ. Thiazide-associated hyponatremia: a major dilemma affecting treatment. *American Journal of Nephrology*. 2017;45(5):417-9.
24. 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. *American journal of nephrology*. 2017;45(5):420-30.

## Risk factors and severity predictors of hydrochlorothiazide-induced hyponatremia in hospitalized hypertensive patients

Mahasti Emami Hamzehkolaei  
Ph.D.<sup>1</sup>

Amirhesam Alirezaei M.D.<sup>2</sup>

Marjan Moudi M.D.<sup>3</sup>

Sepide Veysi M.D.<sup>4</sup>

Masoumeh Asgharpour M.D.<sup>5\*</sup>

1- Department of Health Education and Promotion, Clinical Research Development Unit, Shahid Yahyanejad Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

2- Department of Nephrology, Shahid Modarres Hospital, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Endocrinology, Rouhani Hospital, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

4- General Practitioner, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

5- Department of Internal Medicine, Ayatollah Rouhani Hospital, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

\* Corresponding author: Department of Internal Medicine, Ayatollah Rouhani Hospital, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.  
Tel: +98-11-32238307  
E-mail: masoumeasgharpour4@gmail.com

### Abstract

Received: 20 Feb. 2025 Revised: 26 Feb. 2025 Accepted: 12 Apr. 2025 Available online: 21 Apr. 2025

**Background:** Hydrochlorothiazide (HCTZ) is widely used for hypertension, but electrolyte disorders-especially hyponatremia remain major safety concerns. Limited regional data on its prevalence, timing, and determinants may undermine patient safety. This retrospective study evaluated risk factors for HCTZ-associated hyponatremia in hospitalized adults with hypertension and identified predictors of its severity.

**Methods:** A retrospective analysis was conducted on 217 patients hospitalized at Ayatollah Rouhani Hospital in Babol (2019-2021). Eligible participants were aged  $\geq 18$  years and had received HCTZ for at least seven consecutive days. Patients with baseline hyponatremia, concurrent use of drugs independently causing hyponatremia, or incomplete laboratory data were excluded. Demographic, clinical, medication, and biochemical variables were abstracted from medical records. Hyponatremia was defined as serum sodium  $< 135$  mmol/L and categorized as mild (130-134), moderate (125-129), or severe ( $< 125$ ). Predictors of occurrence were estimated with multivariable logistic regression; onset timing was assessed using a Cox proportional hazards model; and severity determinants were examined through multinomial logistic regression. Statistical significance was set at  $P < 0.05$ .

**Results:** Hyponatremia occurred in 32.7% (71/217) of patients, most frequently within the early weeks of HCTZ treatment. Among affected individuals, 49.3% had mild, 31.0% moderate, and 19.7% severe hyponatremia. Adjusted analyses showed that older age, concurrent nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use, shorter HCTZ duration, and lower serum potassium and uric acid independently increased hyponatremia risk, while HCTZ dose and sex were nonsignificant. In the Cox model, older age and lower potassium and uric acid predicted earlier onset. Patients with hyponatremia more often presented with weakness, headache, altered consciousness, and seizures. Baseline glucose, creatinine, and most comorbidities were not independently associated with risk or timing.

**Conclusion:** HCTZ-related hyponatremia was common and typically emerged soon after initiation. Advanced age, NSAID co-administration, brief exposure, and reduced potassium and uric acid were practical, readily measurable markers associated with both occurrence and earlier onset. Routine early and repeated electrolyte monitoring particularly in older adults and patients receiving NSAIDs- together with patient education on warning symptoms is recommended. These findings highlight key predictors for targeted surveillance and prevention in similar clinical contexts.

**Keywords:** elderly, electrolyte disturbances, hypertension, hyponatremia, thiazides.