

# Léky indukované dysnatremie: I. Polékové hyponatremie

Milada Halačová<sup>1,2</sup>, Dalibor Černý<sup>1,3</sup>, Kateřina Sadilová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické farmacie Nemocnice Na Homolce

<sup>2</sup>Ústav farmakologie 2. lékařské fakulty UK Praha

<sup>3</sup>Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty UK Praha

Hyponatremie patří mezi poměrně časté a vážné komplikace u ambulantních i hospitalizovaných pacientů. Je spojena se zvýšenou mortalitou a morbiditou. Klinická manifestace je velmi různorodá a za jejím rozvojem stojí velké množství příčin, včetně polékově iatrogeně navozených. Faktory podílející se na vzniku hyponatremie se mohou vzájemně kombinovat, příčiny nejsou často jednoznačně identifikovány, a proto zůstávají polékové hyponatremie nerozpoznány a poddiagnostikovány. Cílem tohoto sdělení je přinést literární přehled o potenciálu jednotlivých léčiv hyponatremii vyvolat, popsat patofyziologický mechanismus vzniku tohoto nežádoucího účinku a usnadnit management jeho řešení v klinické praxi.

**Klíčová slova:** hyponatremie, osmolarita, léky, diuretika, antidepressiva, antipsychotika, antiepileptika.

## Drugs induced dysnatremia: I. Drug hyponatremia

Hyponatremia is a relatively common and serious complication in outpatient and hospitalized patients. It is associated with increased mortality and morbidity. The clinical manifestation is very diverse and its development is due to a large number of causes, including iatrogenic drug-induced. The factors involved in the development of hyponatremia may be mutually combined, the causes are often not clearly identified and therefore drug hyponatremia remains undetected and underdiagnosed. The aim of this paper is to provide a literature review of the potential of individual drugs to induce hyponatremia, to describe the pathophysiological mechanism of this adverse effect and to facilitate its management in clinical practice.

**Key words:** hyponatremia, osmolarity, drugs, diuretic agents, antidepressive agents, antipsychotics and antiepileptics.

## Úvod

Hyponatremie, definována jako pokles sodných iontů v séru pod 135 mmol/l, je v klinické praxi jednou z nejčastějších iontových dysbalancí hospitalizovaných i ambulantních pacientů. Jejím riziko spočívá v ovlivnění efektivní osmolality extracelulární tekutiny, která má vliv na množství vody v intracelulárním prostoru a na rozvoj edému mozku. Je spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Klinická manifestace je velmi různorodá, od asymptomaticky probíhajících lehkých laboratorních dysbalancí, přes rozvoj nespecifických symptomů jako jsou nauzea, zvracení, bolest hlavy, zmatenost, až po těžké neurologické deficity spo-

jené s dehydratací mozku, somnolencí, křečemi, kómatem až smrtí. Hyponatremie je velmi častá u pacientů v neurointenzivní péči, obecně na jednotkách intenzivní péče, v seniorské populaci a u psychiatrických pacientů. Za jejím rozvojem stojí velké množství příčin (1), (tab. 1), včetně iatrogeně navozených. Polékové příčiny zůstávají v klinické praxi často nerozpoznány a poddiagnostikovány.

Prevalence hyponatremie se pohybuje u hospitalizovaných pacientů mezi 15–30 %, u ambulantních pacientů mezi 5–10 %. Léky jsou zodpovědné za přibližně 5–14 % všech diagnostikovaných případů (2, 3). Široké meze publikované prevalence jsou způsobeny různou

definicí hyponatremie, různorodostí studovaných populací a klinickými podmínkami. Při hodnocení vlivu léčiv na hladinu sodíku je nutná znalost potenciálu léčiv tento nežádoucí účinek vyvolat, schopnost diagnostikovat patofyziologický mechanismus vzniku hyponatremie a porovnat jej s mechanismem vzniku suspektní polékové sodíkové dysbalance. Časovou souvislost s nasazením léčiva nelze ve většině případů při hledání kauzality využít, protože hyponatremie může vznikat kdykoli od nasazení léčiva do terapie, tzn. v řádech dnů, měsíců i let. Jejich klinická manifestace často souvisí s rozvojem nebo objevením se dalšího rizikového faktoru.

Zasazení polékových vlivů do celkového postupu diagnostiky a léčby hyponatremie je velice problematické a často nepřehledné. V roce 2015 byl publikován protokol diagnostiky hyponatremie v neurointenzivní péči (1), který představuje ideální rámec pro zařazení jednotlivých léčiv do diagnostické osy podle mechanismu vzniku hyponatremie. Zhodnocení polékových vlivů musí předcházet znalost tohoto diagnostického postupu a přesné rozklíčování mechanismu vzniku hyponatremie.

## Mechanismy vzniku léky indukovaných hyponatremií

Pokud pomineme nepřímé polékové mechanismy vedoucí k poklesu sodných iontů v plasmě, jako jsou polékové nefropatie, léky indukované hypotyreózy či opiáty navozené profuzní zvracení, můžeme přímé polékové příčiny rozdělit následovně (tab. 2):

### 1) hypoosmolární hyponatremie způsobená ztrátami sodíku

Jednou z nejčastějších příčin hyponatremie vznikajících v komunitě v důsledku ztrát sodíkových iontů je diuretická terapie. Mezi nejrizikovější skupiny patří thiazidy (hydrochlorothiazid, indapamid, chlortalidon), nelze však opomíjet ani vliv kalium šetřících diuretik (amilorid, spironolakton). Inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid) nepředstavují vzhledem k úzkému indikačnímu profilu (glaukom, výšková nemoc, respirační alkalóza), krátkodobému použití a relativně slabému natriuretickému působení (2–4 % ultrafiltrovaného množství natria) významné riziko. Kličková diuretika (furosemid) k hyponatremii většinou nevedou. Tato diskrepance souvisí s různou schopností ovlivnit hospodaření se sodíkem a vodou. Diuretika všeobecně zvyšují renální ztráty sodíku i vody v různých poměrech. Místo působení v nefronu je hlavní determinantou jejich potenciálu hyponatremii vyvolat. Dřeň ledviny je spolu s procesy probíhajícími ve sběrném kanálku nejdůležitější oblastí pro koncentrování vody (moče). Ve vzestupném raménku Henleho kličky dochází pouze k reabsorpci sodíku ( $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ ), nikoli vody. To způsobuje zvýšení koncentračního gradientu ve dřeni a významné zvýšení dřeňové osmolarity (až 1200 mOSM/l). Tento koncentrační gradient umožňuje zvýšení aktivity antidiuretického

Tab. 1. Nejčastější příčiny hyponatremie (1)

<b>A: Ztráty sodíku</b>
Průjem, zvracení, pocení, dreny
Únik do třetího prostoru
Nefrotický syndrom
Diuretika (nejčastěji thiazidová)
Adrenální insuficience
CSWS (syndrom centrálně podmíněné ztráty soli)
Malignity
<b>B: Retence vody</b>
Srdeční selhání
Jaterní cirhóza
Renální selhání
Hypothyroidismus
SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, často polékově)
Intoxikace vodou, polydypsie (často polékově)
<b>C: Pseudohyponatremie</b>
Hyperglykemie, hypertriglyceridemie a hyperproteinemie
Osmoterapie
Alkohol
Propylenglykol
<i>Modifikováno dle Špaténková a Škrábek (1)</i>

Tab. 2. Léky indukující rozvoj hyponatremie

<b>A: hypoosmolární hyponatremie způsobená ztrátami soli</b>
hydrochlorothiazid, indapamid, chlortalidon, amilorid, spironolakton
sulfamethoxazol/trimetoprim
teofylin
<b>B: hypoosmolární hyponatremie způsobená retencí vody</b>
polydypsie: tricyklická antidepresiva (imipramin, desipramin, amitriptylin, nortriptilin, dosulepin, maprotilin, mianserin, fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin), agonisté dopaminu (levodopa, ropinirol)
SIADH: patří SSRI (citalopram, escitalopram, sertralín, paroxetin, fluvoxamin, fluvoxetin), NSRI (venlafaxin, duloxetin), inhibitory MAO, antipsychotika 1. generace (haloperidol, chlorpromazin, levomepromazin), antipsychotika 2. generace (aripiprazol, risperidon, olanzapin, quetiapin, clozapin), antiepileptika (karbamazepin, kyselina valproová, levetiracetam, lamotrigin), raritně: vinkristin, vinblastin, morfin, NSAIDs, ACEi, amlodipin, amiodaron, propafenon
kombinované příčiny: cisplatin, cyklofosfamid, ifosfamid, PPIs
<b>C: normoosmolární a hyperosmolární hyponatremie</b>
manitol, propylenglykol, etanol

hormonu v ledvině, up regulaci aquaporinů a masivní reabsorpci vody ze sběrných kanálků. Čím je intersticiem osmolárnější, tím je aktivita ADH vyšší, zpětná reabsorpce vody větší a moč je koncentrovanější. Pokud dojde k zablokování transportéru pro sodné ionty kličkovým diuretikem, dochází ke snižování osmotického gradientu dřene, nižší aktivitě ADH a k vylučování velkého množství vody. Kličková diuretika (furosemid) vylučují v poměru větší množství vody než sodíku, proto jsou kličková diuretika tak účinná při mobilizaci orgánových edémů a ascitů. Nutno vždy myslet současně na velké odpady kalcia, hořčíku a draslíku.

Na rozdíl od kličkových diuretik dochází v místě působení thiazidových diuretik, tj. v distálním tubulu k reabsorpci sodných iontů násle-

dovaných pasivně vodou. Blokádou této reabsorpce thiazidem dochází k natriuréze, která je sledována pasivně vodou. Vzhledem k tomu, že však není porušen osmotický gradient dřene, je ve sběrném kanálku voda masivně reabsorbována. Natriuréza je v poměru k čisté vodě vyšší. Současně stimulují ADH a vyvolávají zvýšený pocit žízně proto thiazidy predisponují významněji k rozvoji hyponatremie (4, 5). Kombinace kalium šetřících diuretik (např. amilorid) s thiazidy riziko hyponatremie zvyšují. Retencí kalia výměnou za natrium amilorid i spironolakton sodný deficit prohlubují (6, 7).

„Thiazide-like“ hyponatremie je popsána i po podání jiných molekul, než výše diskutovaných diuretik. Například užívání kotrimoxazolu (sulfamethoxazol/trimetoprim) je spojováno nejen

s riziky rozvoje hyperkalemie, ale také hyponatremie. Hyponatremie je popisována zejména u pacientů vyžadujících vysokodávkové režimy (infekce způsobené *Pneumocystis jirovecii*, *Stenotrophomonas sp.*, *Burckholderia cepacia*) nebo u pacientů s renální insuficiencí, kdy nebyla redukována dávka a dochází ke kumulaci léčiva v organismu. Trimetoprim působí jako kalium šetřící diuretikum, které blokuje amiloridový sodný kanál v distální tubulu. Ztráta sodíku vede k hypovolemii a zvýšení sekrece ADH (8, 9). Velmi raritně je popisovaná také teofylinem indukovaná hyponatremie. Teofylin působí v proximální i distální části nefronu. Hladiny pohybující se nad horní mezí terapeutického optima (> 20 mg/l) predisponují nejen k rozvoji hyponatremie, ale také hypokalemie. (10, 11). Samotná hypokalemie může přispívat k hyponatremii, protože koncentrace sodíku je určována poměrem „vyměnitelných“, tj. osmoticky aktivních iontů sodíku a kalia k celkové vodě. Deplece kalia vede k přesunu sodíku do intracelulárního prostoru.

## 2) hypoosmolární hyponatremie způsobená retencí vody

Jednou z příčin rozvoje hyponatremie je nadměrný příjem vody. Nejrizikovější skupinou se sklonem k polydipsii jsou psychiatřičtí pacienti. Udává se, že až 6–20 % schizofreniků trpí kompulsivním popíjením čisté vody (12, 13). Pocit žízně je u těchto pacientů vystupňovaný také v důsledku podávání léků s tzv. anticholinergním účinkem, která způsobují suchost v ústech a na sliznicích. Pro snížení těchto nepříjemných nežádoucích účinků přijímají pacienti v průběhu dne velké množství čisté vody, která vede dilučním mechanismem k rozvoji hyponatremie. Léky vyvolaná polydypsie je velmi dobře popsána u tricyklických antidepresiv (imipramin, desipramin, amitriptylin, nortriptylin, dosulepin, maprotilin, mianserin) a antipsychotik skupiny fenotiazinů (chlorpromazin, levomepromazin). Mimo léky používané k terapii psychóz a depresí mohou pocit suchosti v ústech vyvolat také některá močová spasmolytika (např. tolterodin, oxybutinin) (14) a například agonisté dopaminu (levodopa, ropinirol, pramipexol) či samotná Parkinsonova choroba (15, 16).

Dalším mechanismem rozvoje polékové hyponatremie je SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu), poškození

renální diluční kapacity. K tomuto poškození může docházet třemi základními mechanismy: a/ centrálním zvýšením sekrece ADH, b/ potenciací efektu endogenního ADH ve dřeni ledviny na úrovni renálních tubulů a c/ tzv. resetem osmostatu (tab. 2). Nutno myslet i na tzv. exogenní formu SIADH, například při terapii desmopresinem (DDAVP), vasopresinem a oxytocinem, které vedou ke zvýšení aktivity vasopresinových V2 (antidiuretických) receptorů. Hlavní indikací desmopresinu je noční pomočování dětí a léčba diabetes insipidus. Rozvoj hyponatremie po jeho podání téměř vždy znamená, že pacient dostává nepřiměřeně vysoké dávky.

K rozvoji polékové SIADH vede velké množství farmak. Nejrizikovější skupinu představují psychofarmaka a antiepileptika. Přesný mechanismus vzniku není jasný. U antidepresiv není přesná incidence známá. K poklesu natremie většinou dochází v průběhu prvního měsíce od začátku terapie a s časem se riziko snižuje. Po 3–6 měsících užívání již nebyl nalezen rozdíl mezi pacienty léčenými antidepresivem a pacienty bez této medikace. Jedná se o reverzibilní proces, kdy dochází po vysazení farmaka k normalizaci natremie do 2 týdnů. Mezi antidepresiva nejčastěji dávaná do souvislosti s rozvojem hyponatremie patří SSRI (citalopram, escitalopram, sertralín, paroxetin, fluvoxamin, fluvoxetin), SNRI (venlafaxin, duloxetin) (17, 18, 19) a inhibitory MAO (20). Naopak nejbezpečnější variantou se v současnosti jeví tzv. NaSSA (mirtazapin) (21), i když jsou publikována také kazuistická sdělení o mirtazapinem indukované hyponatremii (22). Klinická manifestace je nejčastější u seniorů, žen a při současném užívání diuretik. V současnosti neexistují praktické guidelines pro prevenci hyponatremie při nasazování antidepresiv. Jako vhodný postup může být doporučen 2–3 týdenní monitoring natremie po nasazení antidepresiva a u mírných forem v terénu praktického lékaře kontrola příjmu tekutin či mírné dosolování v úvodu terapie a sledování trendu. U hospitalizovaných pacientů s rozvojem těžké hyponatremie je nutné vždy hledat v historii délku podávání antidepresiva a pokud lze, pak rizikové léčivo z terapie vysadit. Pokud to není možné, zvolit alternativně mirtazapin s další přísnou monitorací natremie (23). S rozvojem hyponatremie na podkladě SIADH jsou dávána do souvislosti také antipsychotika I. (haloperidol, chlorpromazin, levomepromazin) a II. generace

(aripiprazol, risperidon, olanzapin, quetiapin, clozapin). Nejrizikovější období, podobně jako u antidepresiv, je prvních několik týdnů terapie (24). Významnou lékovou skupinou podílející se na rozvoji SIADH jsou antiepileptika, zejména karbamazepin a kyselina valproová. Poklesy natremie jsou popsány také při terapii levetiracetamem a lamotriginem, jejich incidence je však velmi nízká. Naopak hyponatremie způsobená karbamazepinem je jedním z nejčastějších důvodů pro ukončení terapie. Prevalence kolísá od 5–40 % léčených pacientů v závislosti na sledované populaci (věk), podávané dávce, nalezených plazmatických koncentracích a vstupních hodnotách natremie (25, 26). Mechanismus účinku je kombinovaný a představuje přímou centrální stimulaci produkce ADH spolu s potenciací efektu endogenního ADH ve dřeni ledviny (zvýšením exprese akvaporinů AQP2) a resetem osmostatu.

Mezi další riziková léčiva patří některá antineoplastika. Nejvýznamnější data poskytují vinkristin a vinblastin, které vedou z důvodů přímého toxického efektu na neurohypofýzu a hypothalamický systém ke ztrátě kontroly nad sekrecí ADH. Hyponatremie indukovaná cisplatinou (až 40 % léčených pacientů) je často spojená s hypomagnezemií, hypokalemií a hypokalcemií z důvodů vysokých renálních ztrát všech iontů. Tyto okolnosti vedou k úvahám, zda je příčinou hyponatremie rozvoj SIADH či cisplatinou indukovaná tubulární nekróza nebo kombinace obou vlivů. Dalšími léčivy zmiňovanými v souvislosti s rozvojem hyponatremie jsou alkylující látky cyklofosfamid a ifosfamid. Obě molekuly stimulují centrálně produkci ADH a současně i potencují ADH efekt na úrovni ledviny. Kromě těchto přímých toxických účinků je třeba mít na paměti i nutnost excesivního p. o. příjmu tekutin, aby se zabránilo rozvoji chemické cystitidy. Příjem vody vede dilučním mechanismem k dalšímu poklesu natremie, proto se doporučuje spíše i.v. hydratace fyziologickým roztokem (27). Dalším mechanismem přispívajícím k rozvoji hyponatremie po podávání chemoterapie je zvracení, které vede k extrarenálním ztrátám sodíku a představuje potentní stimul pro uvolnění ADH.

Rozvoj hyponatremie byl zaznamenán také po podání morfinu a dalších opioidů. Hyponatremie vzniká přímou centrální stimulací ADH a nepřímou stimulací sekrece ADH z důvodů zvracení či rozvoje hypotenze. NSAIDs snižují

exkreci vody potenciál ADH efektu na úrovni ledviny. Hyponatremie je důsledkem blokády syntézy prostaglandinů, které jsou fyziologickými antagonisty účinků ADH. Hyponatremie po NSAIDs není častá, představuje však další rizikový faktor pro její prohlubování při diagnóze SIADH.

Mezi raritní případy rozvoje polékové hyponatremie nutno zmínit ACEi, amlodipin, amiodaron, propafenon, inhibitory protonové pumpy, abusus amfetaminů, nikotinové náplasti. ACEi inhibují konverzi angiotensinu I na angiotensin II v periferních tkáních, nikoli v CNS. V CNS není produkce angiotensinu II (AT II) blokována. AT II stimuluje centrálně pocit žízně a vede k uvolnění ADH. Amiodaronem či propafenonem indukovaná hyponatremie na podkladě SIADH se objevuje většinou v prvních týdnech terapie v periodě syčení. Jsou popsána sdělení, kdy k rozvoji dochází až s odstupem 6 měsíců od začátku terapie (28). Hyponatremie po podání inhibitorů protonové pumpy je extrémně raritní záležitost. V literatuře je popsáno přibližně 9 kazuistických sdělení (29) a mechanismus vzniku není objasněn. Pravděpodobně souvisí spíše s rozvojem polékové nefropatie než SIADH. Zneužívání amfetaminů (EXTASE) vede k rozvoji těžké hyponatremie MDMA (3, 4, methylenedio-symethylamphetamine) z důvodů stimulované sekrece ADH v hypotalamu (30).

### 3) normoosmolární a hyperosmolární hyponatremie

Pokud je hyponatremie normoosmolární nebo hyperosmolární, jedná se o přítomnost tzv. neměřitelných osmoticky aktivních látek (např. manitol, etanol, metanol, propylenglykol, urea, glukóza, maltóza, radiokontrastní látky). Z rozdílu měřené a vypočtené osmolarity získáme tzv. osmolární gap, jehož hodnota > 10, ukazuje na přítomnost těchto látek v krvi. Kumulace osmoticky aktivních látek v extracelulárním kompartmentu vede k diluční hyponatremii. Dochází k přesunu vody z buněk do extracelulárního

prostoru ve směru osmotického gradientu. Takto vzniklá hyponatremie nevyžaduje léčbu, je však třeba řešit hyperosmolární stav narušující homeostázu vody a vedoucí postupně k rozvoji akutní nefrotoxicity.

Riziko diluční hyponatremie vzniká např. při excesivním podávání manitolu u edémů mozku, zejména u pacientů s renální insuficiencí. Osmolarita 20% manitolu je 1098 mOSM/l. Pokud se plasmatická koncentrace manitolu zvyšuje rychleji než je jeho renální clearance (rychlá nárazová dávka, vysoká dávka, renální insuficience), sérová osmolarita roste a dochází k indukci hyponatremie. Po podání intravenózního manitolu dochází při zvýšení jeho koncentrace o 100 mg/dl k poklesu sodných iontů o 1,6–2,6 mEq/l jako důsledek osmotické nálože, která indukuje pohyb vody z intracelulárního do extracelulárního kompartmentu.

S progresí renální insuficience dochází ke zvýšené kumulaci manitolu v plasmě. Při vzetí plasmatické osmolarity nad 320 mOSM/l je třeba vždy počítat osmolární GAP a v případě, že přesáhne 55 a více (koncentrace manitolu > 1 000 mg/dl), další dávku manitolu nepodat a ukončit jeho podávání. K poškození ledvin dochází v průběhu 12 h až 7 dnů při denních dávkách přesahujících 200 g a kumulativních dávkách nad 1 100 g (31, 32, 33). U pacientů s normální funkcí ledvin a nepřekračujících doporučené denní dávky (0,15–0,2 g/kg 20% manitolu) vede naopak podávání manitolu k riziku hypernatremie v důsledku velkých osmotických ztrát vody v ledvinách.

Mezi další osmoticky aktivní látky patří propylenglykol. Ve farmaceutickém průmyslu je přidáván jako solvens do mnohých intravenózně podávaných léčiv. Příkladem mohou být některé injekční preparáty s diazepamem, urapidilem, fenytoinem, kotrimoxazolem, nitroglycerinem, esmololem, diklofenakem a další nebo plošná absorpce propylenglykolu při lokální aplikaci u těžkých popálenin. Je známý jeho potenciál

vyvolat diluční hyponatremii a raritně i laktátovou acidózu. Aby mohlo dojít ke klinické manifestaci, musí být tato léčiva podávána ve vysokých dávkách. Opatrnost je tedy na místě např. při podávání diazepam (APaurin inj) při léčbě alkoholového deliria (denní doporučené dávky až 80 mg) nebo při terapii pneumocystové pneumonie (kotrimoxazol v dávce 100 mg/kg/den). Riziko kumulace propylenglykolu a následné zvyšování OSMGAP je potencováno současnou renální insuficiencí, protože 45–50 % propylenglykolu se eliminuje renálně. Nelze zapomenout na intravenózní aplikaci imunoglobulinů, které se mohou podávat v 10% maltóze, která je osmoticky aktivní. V současnosti jsou na trhu v ČR obchodovány imunoglobuliny stabilizované glycinem.

### Závěr

Zhodnocení a management hyponatremického pacienta zahrnuje vždy odběr podrobné lékové anamnézy. Hlavní příčinou polékové indukovaných hyponatremií je ztráta sodíkových iontů v důsledku terapie thiazidy, kalium šetřících diuretik a SIADH. Mezi nejrizikovější léčiva s potenciálem rozvoje SIADH patří karbamazepin, kyselina valproová, citalopram, sertralin a typická i atypická antipsychotika. Pro řešení polékové hyponatremie je zásadní správná diagnostika příčin. Např. hyperosmolární hyponatremii je zbytečně řešit vysazením citalopramu z terapie, protože SSRI způsobují SIADH. Základním předpokladem pro řešení polékových hyponatremií je znalost jejich potenciálu hyponatremii vyvolat a přesná znalost mechanismů, kterými ji dokáží vyvolat. Propojení patofyziologie vzniku hyponatremie s rizikovým léčivem by mělo vést k jednoznačné snaze o jeho eliminaci z lékové anamnézy pacienta. Znalost patofyziologických procesů a rizikových faktorů stojících za léky indukovanými hyponatremiemi tak představují základní předpoklady pro prevenci a časnou intervenci při jejich řešení.

### LITERATURA

- Špaténková V, Škrábek P. Protokol diagnostiky a léčby hyponatremie a hypernatremie v neurointenzivní péči, *Cesk Slov Neurol*, 2015; 111(1): 34–37.
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia, *Semin Nephrol*, 2009; 29(3): 227–238.
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia, *Am J Med*, 2006; 119(7 A): 30–35.
- Hwang KS, Ho Kim G. Thiazide-Induced Hyponatremia, *Electrolyte Blood Press*. 2010; 8(1): 51–57.

- Spital A. Diuretic-induced hyponatremia. *Am J Nephrol*, 1999; 19: 447–452.
- Handler J. Well tolerated spironolactone related hyponatremia. *J Clin Hyper*, 2008; (10) 317–321.
- Van Assen S, Mudde AH. Severe hyponatremia in an amilorid/hydrochlorothiazid treated patient. *Neth J Med* 1999; 54: 108–113.
- Mori H, Kuroda Y, Imamura S, Toyoda A, Yoshida I, Kawakami M, Tabei K. Hyponatremia and/or hyperkalemia in

- patients treated with the standard dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Intern Med*, 2003; 665–669.
- Babayev R, Terner S, Chandra S, Radhakrishnan J, Mohan S. Trimethoprim-associated hyponatremia., *Am J Kidney Dis*. 2013; 62(6): 1188–1192.
- Dreier J, Porath A. Severe Hyponatremia Induced by Theophylline and Trimethoprim, *Arch Intern Med.*, 2001; 161(2): 291–292.
- Liberopoulos E, Alexandridis G, Christidis D, Elisaf M. SI-

- ADH and hyponatremia with theophylline. *Ann Pharmacother*, 2002; 36: 1180–1182.
12. Verghese C, de Leon J, Josiassen RC. Problems and progress in the diagnosis and treatment of polydipsia and hyponatremia. *Schizophr Bull*. 1996; 22: 455–464.
  13. Evenson RC, Jos CJ, Mallya AR. Prevalence of polydipsia among public psychiatric patients. *Psychol Rep*. 1987; 60: 803–807.
  14. Tan ECK, Lexomboon D, Sandborgh-Englund G, Haasum Y, Johnell K. Medications That Cause Dry Mouth As an Adverse Effect in Older People: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018; 66(1): 76–84.
  15. SPC.
  16. Cersosimo MG, Raina GB, Calandra CR, Pellene A, Gutiérrez C, Micheli FE, Benarroch EE. Dry mouth: an overlooked autonomic symptom of Parkinson's disease. *J Parkinsons, Dis*. 2011; 1(2): 169–173.
  17. Movig KLL, Leufkens HGM, Lenderink AW, Egberts ACG. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002; 58: 143–148.
  18. Farmand S, Lindh J, Calissendorff J. Differences in associations of antidepressants and hospitalization due to hyponatremia. *Am J Med*, 2018; 131(1): 56–63.
  19. Gandhi S, Shariff SZ, Al-Jaishi A, Reiss JP, Mamdani MM, Hackam DG, Li L, McArthur E, Weir MA, Garg AX. Second-generation antidepressants and hyponatremia risk: a population-based cohort study of older adults. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69: 87–96.
  20. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, ed 5. New York, McGraw-Hill, 2001; 702.
  21. Mogi T, Yoshono A, Ikemoto G, Nomura S. Mirtazapine as an alternative for selective serotonin reuptake inhibitor induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Pharmacopsychiatry*, 2007; 40: 129–131.
  22. Cheah CY, Ladhams B, Fegan PG. Mirtazapine associated with profound hyponatremia: two case reports. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008; 6: 91–95.
  23. Lien YH. Antidepressants and hyponatremia. *Am J Med*, 2018; 131(1): 7–8.
  24. NazAli S, Bazzano LA. Hyponatremia in association with second-generation antipsychotics: a systematic review of case reports. *Ochsner Journal*, 2018; 18: 230–235.
  25. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: A review. *Epilepsia* 35; 181–188, 1994.
  26. Kuz GM, Manssourian A. Carbamazepine-induced hyponatremia: Assessment of risk factor. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 1943–1946.
  27. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1985; 145: 548–549.
  28. Pham L, Shaer AJ, Marnejon T. Hyponatremia- a rare but serious complication of amiodarone: a case report and review of the literature. *Case rep Nephrol urol*, 2013; 3: 46–50.
  29. Brewster UC, Perazella MA: proton pump inhibitors and the kidney: Critical review. *Clin Nephrol*, 2007; 72: 65–72.
  30. Holden R, Jackson MA. Near-fatal hyponatremic coma due to vasopressin over-secretion after „extasy“ (3,4–methylendioxyamfetamine). *Lancet*, 1996; 347: 1052.
  31. Peters NA, Farrel LB, Smith JP. Hyperosmolar therapy for the treatment of cerebral edema. *US Pharm*, 2018; 43(1): 8–11.
  32. Fandino W. Understanding the physiological changes induced by mannitol: From the theory to the clinical practice in neuroanaesthesia. *J Neuroanaesthesiol Crit Care*, 2017; 4: 138–146.
  33. Nomani AZ1, Nabi Z, Rashid H, Janjua J, Nomani H, Majeed A, Chaudry SR, Mazhar AS. Osmotic nephrosis with mannitol: Review article. *Ren Fail*. 2014; 36: 1169–1176.