

exkrece 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, methylenediosymethylamphetamine) z důvodů stimulované sekrece ADH v hypothalamu (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 indukované hyponatremie 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 hyponatremie 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 dokážou 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, Škrápek 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-