

# **Léky indukované sodíkové dysbalance**

Milada Halačová

OKF Nemocnice Na Homolce, KAR FNKV

# Léky indukovaná sodíková dysbalance

- velké množství příčin pro vznik sodíkové dysbalance
- prevalence hyponatrémie 15-20 % (z toho léky 10%)
- prevalence hypernatrémie (10 %) (z toho léky 5%)
- lékový vliv často poddiagnostikován
- zjištění kauzality v případě polékových komplikací velmi problematické
- farmakovigilance (postmarketingová sledování) a kazuistická sdělení, žádné prospektivní klinické studie
- nejvíce vulnerabilní- děti, senioři a psychiatriční pacienti

# Léky indukovaná sodíková dysbalance

- nutná znalost lékové historie (úprava stavu i několik týdnů)
- znalost potenciálu jednotlivých léčiv hypo/hypernatrémii vyvolat
- nutná znalost patofyziologických procesů, kterými léčiva dysbalance způsobují (nejčastěji SIADH, NDI)
- nutná znalost rizikových faktorů (polydypsie, hypodypsie)

**Zásadní informace pro prevenci a včasnou intervenci**

# Léky indukovaná hyponatrémie

hydrochlorothiazid,  
indapamid, amilorid,  
spironolakton,  
kotrimoxazol,  
teofylin,

fenotiaziny(chlorpromazin,  
levomepromazin), TCA  
(amitriptylin, dosulepin)  
agonisti dopaminu  
(levodopa, ropinirol,  
pramipexol)  
Močová spazmolytika  
(tolterodin, oxybutinin)

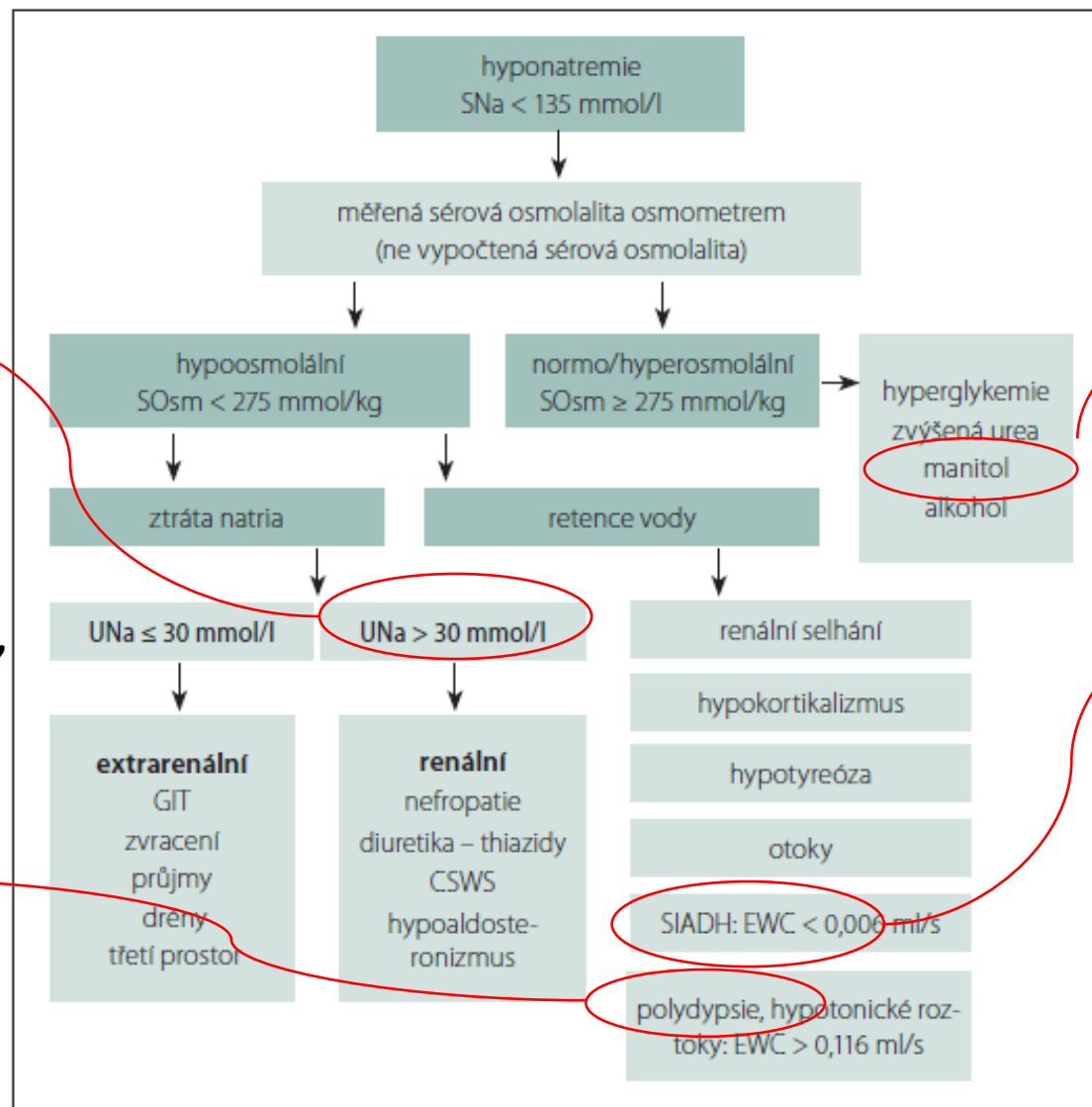


Schéma 1. Diagnostika hyponatremie.

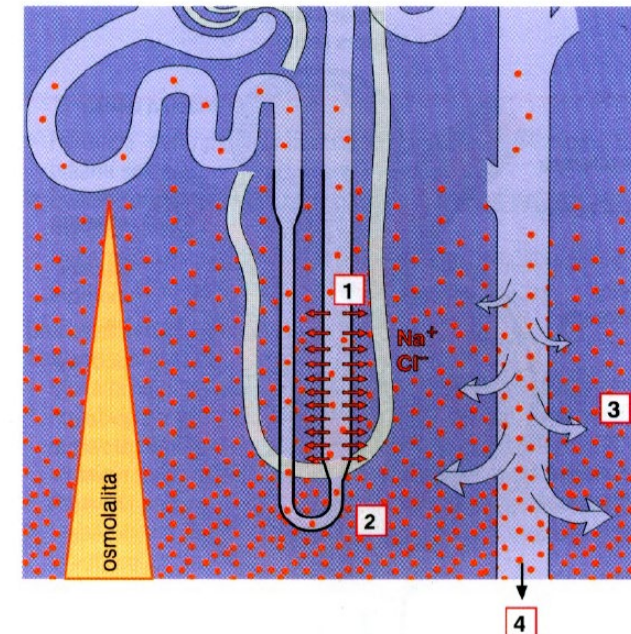
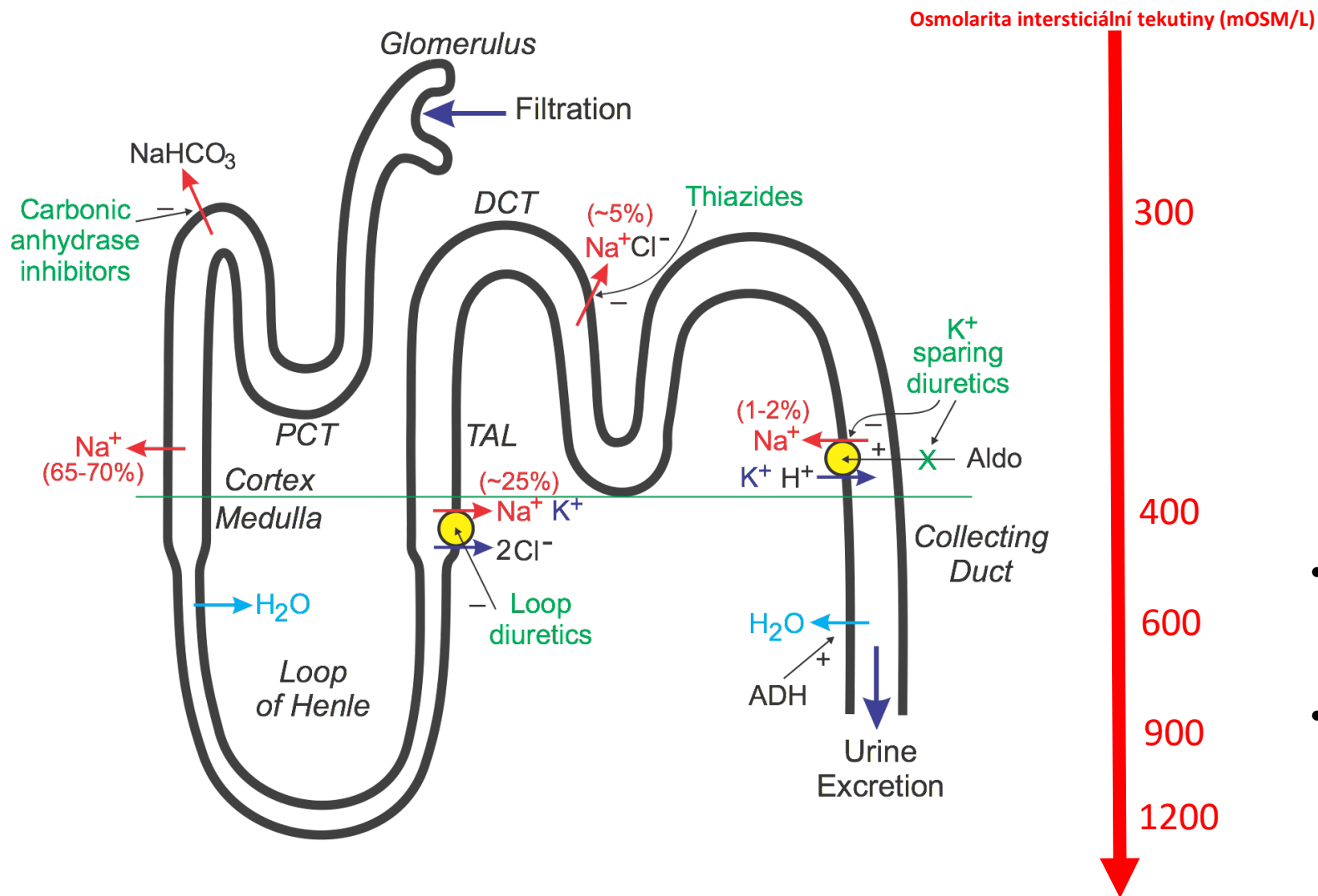
manitol (RI)  
imunoglobuliny (+ 10% maltóza)  
propylenglykol i.v.  
(APaurin, EPANUTIN  
BISEPTOL, PERLINGANIT,  
EBRANTIL, ESMOLOL,  
ALMIRAL, VERAL)  
transdemální absorpce při  
léčbě popálenin

TCA, SSRI, fenothiaziny,  
butyrofenony, iMAO,  
antiepileptika (CBZ, VPA)  
morfin (opiáty)  
PPIs  
amfetaminy (extáze)  
amiodaron, propafenon  
ACEI  
agonisti dopaminu

# Diuretika indukovaná hyponatrémie

- **Thiazidy (hydrochlorothiazid, indapamid, chlortalidon) způsobují hyponatrémii častěji než klíčková diuretika(furosemid)-proč?**
- Různá schopnost diuretik ovlivnit hospodaření s Na a H<sub>2</sub>O (měnit různě poměry mezi hodnotami plasmatického Na a celkové vody)
- plasma  $[Na^+] = [Na^+] / TBW$
- hyponatrémie =  $\downarrow [Na^+] = \uparrow TBW$  v poměru k plasma  $[Na^+]$

# Diuretiky indukovaná hyponatrémie



- Retence vody způsobená aktivitou ADH ve sběrných kanálcích je závislá na **osmotickém gradientu ve dřeni**.
- Osmotický gradient ve dřeni je udržovaný transportem **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>** ve vzestupném raménku Henleho kličky

# Diuretika indukovaná hyponatrémie

**Klíčková diuretika** (furosemid) snižují schopnost ledvin koncentrovat moč (šetřit vodu) cestou ADH → ↓ reabsorpci vody ze sběrných kanálků → způsobují velké ztráty vody  
(velké ztráty Na jsou provázeny ještě většími ztrátami vody)

**Thiazidy** (hydrochlorothiazid, indapamid, chlortalidon) nepoškozují (nesnižují) schopnost ledvin koncentrovat moč cestou ADH, protože neovlivňují osmotický gradient ve dřeni. Nezpůsobují snížení zpětné reabsorpce vody.

Manifestace většinou v úvodu do terapie, ale možná kdykoli, zotavení 1-2 týdny od vysazení.

**CAVE: kombinace hydrochlorothiazid+amilorid (MODURETIC)**

# Léky indukovaná hyponatrémie

hydrochlorothiazid,  
indapamid, amilorid,  
spironolakton,  
kotrimoxazol,  
teofylin,

**Fenothiaziny**  
(chlorpromazin,  
levomepromazin), **TCA**  
(aminriptilin, nortriptilin  
dosulepin), **agonisti  
dopaminu** (levodopa,  
ropinirol, pramipexol),  
**močová spazmolytika**  
(tolterodin, oxybutinin,  
propiverin)

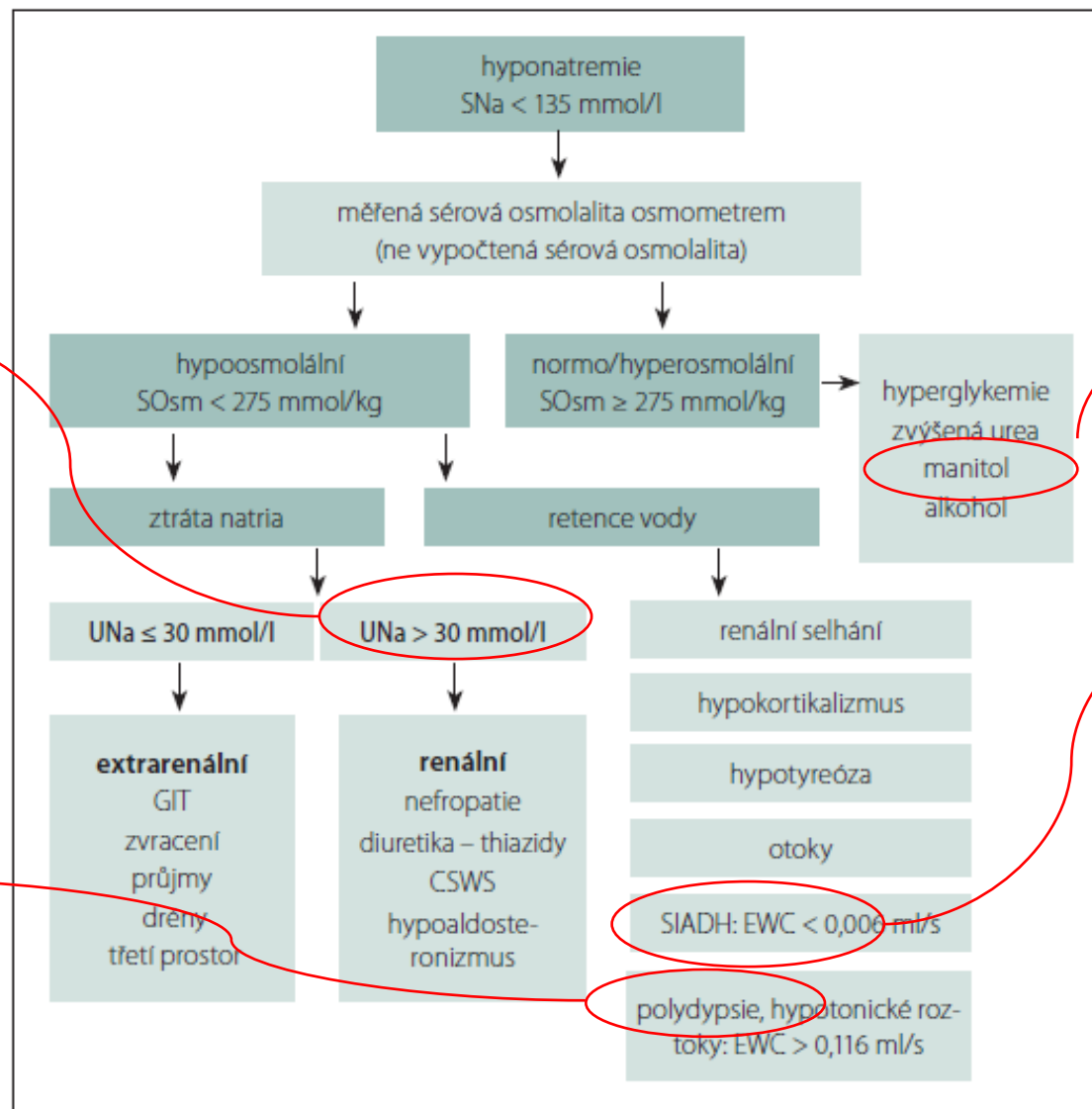


Schéma 1. Diagnostika hyponatremie.

manitol (RI)  
imunoglobuliny (+ 10% maltóza)  
propylenglykol i.v.  
(APaurin, EPANUTIN  
BISEPTOL, PERLINGANIT,  
EBRANTIL, ESMOLOL,  
ALMIRAL, VERAL)  
transdemální absorpce při  
léčbě popálenin

**TCA, SSRI, fenothiaziny,  
butyrofenony, atypická  
antipsychotika, iMAO,  
antiepileptika (CBZ, VPA)  
morfin (opiáty)**  
PPIs  
amfetaminy (extáze)  
amiodaron, propafenon  
ACEI  
agonisti dopaminu



# Léky ovlivňující vodní homeostázu

Mechanismus účinku	Riziková léčiva
↑ produkce ADH v hypotalamu	TCA: <b>amitryptilin</b> , norpriptilin SSRI: <b>citalopram</b> , <b>escitalopram</b> , <b>sertralin (30%)</b> Antipsychotika: fenothiaziny ( <b>chlorpromazin</b> , <b>levomepromazin</b> ), butyrofenony ( <b>haloperidol</b> ), nová antipsychotika: <b>quetiapin</b> , <b>clozapin</b> , <b>risperidon</b> Antiepileptika: <b>karbamazepin (40%)</b> , VPA Antineoplastika: cisplatina (40%), vincristin, vinblastin Alkylující látky: <b>cyklofosfamid</b> , ifosfamid Další: metotrexat (vysokodávkový), interferony $\alpha$ , $\gamma$ , monoklonální protilátky Opioidy: <b>morfin</b> Amfetaminy: <b>extáze</b>
Potenciace efektu ADH na úrovni dřeně ledvin (upregulace aquaporinů)	karbamazepin, lamotrigin, NSAIDs
Patologický reset OSMOSTATu	venlafaxin, karbamazepin
Přímá antidiuretická aktivita	<b>oxytocin</b>

Mechanismus účinku: rozvoj SIADH

# Další příčiny léky indukované hyponatrémie

Mechanismus účinku	Riziková léčiva
<b>Diluční/translokační hyponatrémie</b>	<b>manitol</b> (zejména u RI), <b>propylenglykol</b> , IVIG (navázaný na 10% manózu u RI)
<b>Další raritní příčiny</b>	<b>kotrimoxazol</b> (BISEPTOL), zejména u extrémně vysokých dávek, u RI, amilorid-like (hyperkalémie, hyponatrémie) <b>teofylin</b> , riziko vysoké dávky, vysoké plazmatické koncentrace (I: CIP), thiazid-like <b>PPIs</b> -dlouhodobá terapie vysokými dávkami (intersticiální nefritida) <b>amiodaron</b> , v úvodu terapie nebo v období sycení <b>ACEi</b>

# Terapeutická opatření a prevence

- vědět o polékové existenci, znát potenciál jednotlivých látek
- v případě vzniku jednoznačná snaha o eliminaci léčiva z lékové anamnézy
- nejrizikovější léčiva: HCHTZ, CBZ, VPA, SSRI, antipsychotika
- nenasazovat thiazidy do terénu hyponatrémie, začínat s nízkými dávkami, titrovat pomalu, sledovat iontogram (nejdůležitější v prvních měsících terapie)
- rizikové skupiny: senioři, děti, psychiatrické dg.
- kontrolovat příjem tekutin (zejména u psychiatrických pacientů!)

# Léky indukovaná hypernatrémie

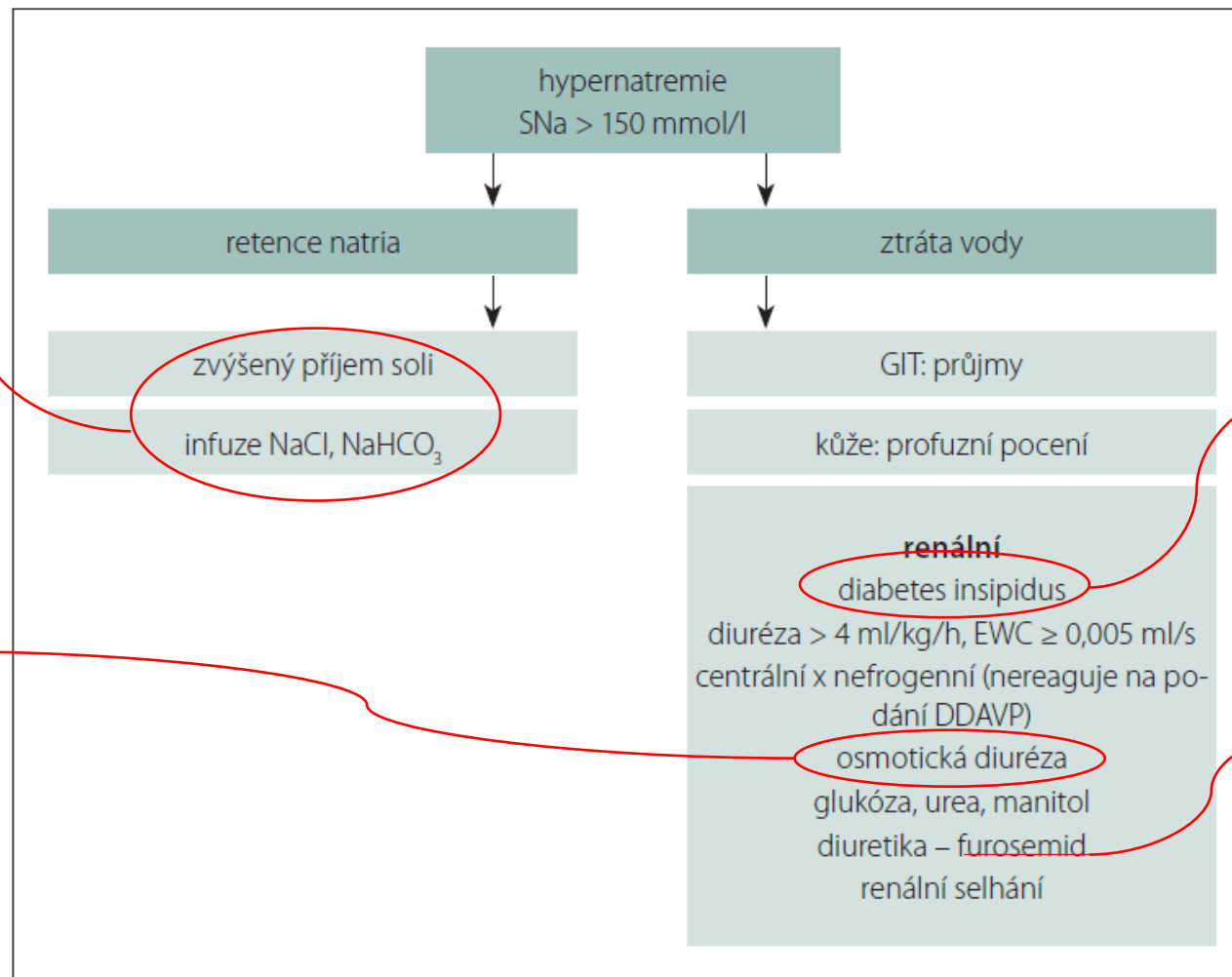
- vždy hyperosmotický stav-kompenzační mechanismy: stimulace uvolnění ADH a pocit žízně (sekrece vody se sníží, příjem vody se zvýší s cílem udržet normonatremii)
- většinou multifaktoriální (CAVE: příspěvek léků se sčítá)
- riziko polékové hypernatrémie (DI) je vyšší u pacientů s hypodipsií (děti, senioři)

(pacient může zůstat při DI dlouho normonatremický, protože jsou spolu s polyurií přítomny i polydypsie)

# Léky indukovaná hypernatrémie

fluconazol Na<sup>+</sup>  
oxacillin Na<sup>+</sup>  
kotrimoxazol Na<sup>+</sup>  
rifampicin Na<sup>+</sup>  
ampicillin Na<sup>+</sup>  
roztoky s obsahem Na<sup>+</sup>  
intoxikace NaCl (CAVE děti)  
výplachy žaludku roztokem NaCl (vyvolání zvracení)

manitol  
lactulósa-GIT ztráty (8%)  
vysokoproteinová dieta (enterální)



CDI: **fenytoin**, olanzapin, E-OH  
NDI: **litium**, amfotericin B,  
rifampicin, clozapin, risperidon

**furosemid** pouze pokud je  
současně restriktce tekutin a  
dlouhodobé podávání

Schéma 2. Diagnostika hypernatremie.

MÚ: CDI, NDI (neschopnost ledvin koncentrovat moč v důsledku snížené citlivosti distálního nefronu na působení ADH)

# Léky indukovaná hypernatrémie-DI

- léky-CDI, NDI (většina případů)
- polyurie plus polydypsie
- riziko u pacientů, kde je příjem tekutin omezen (děti, senioři, perioperační období, zvracení, průjem...)

mechanismus účinku	riziková léčiva
<b>nefrogenní diabetes insipidus</b>	<b>lithium (50%)</b> , demeclocyclin, <b>amfotericin B</b> , antagonisti vasopresin V2- receptorů (vaptany), rifampicin, clozapin, foscarnet Na
<b>centrální diabetes insipidus</b>	<b>fenytoin</b> , etanol, olanzapin, risperidon, clozapin

**CAVE:** lithium podávat v jedné denní dávce, C min 0.4-0.6 mmol/l, nepřekračovat koncentrace 1 mmol/l, rizikové faktory: (RI, GFR <60 ml/min), dlouhodobá terapie, podávání ve dvou dílčích dávkách. Down-regulace aquaporinů plus hyperkalcemie)

# Léky indukovaná hypernatrémie-↑ příjem soli

Tab. 1. Obsah sodíku ve vybraných léčivech

léčivo	dávka/den*	léčivo obsah Na+ (mmol)	solvent obsah Na+ (mmol)	celkem Na+ (mmol)/den	pozn:
oxacillin	18 g	54	92	146	3g OXA do 100 ml FR (40 mg/ml), lze 5%G
ampicillin	12 g	36	62	95	3g AMP do 100 ml FR, lze do 5% glu (?)
fluconazol	1,2 g	?	93	více než 90	předředěno do FR, nelze zaměnit za 5%G
cotrimoxazol	120mg/kg/den (PCI) 80kg: 2400 mg á 6 h	29	185	213	ředění: 480 mg do 125 ml (625 ml á 6 h!!!) FR, restrikce tekutin: 480 mg do 75 ml 5%G, FR (375 ml á 6 h) <b>dop. ředit do max 300 ml 5%G</b>
rifampicin	1200 mg	?	154	154	ředění: 600 mg do 500 ml FR (3 h) restrikce: 600 mg do 100 ml FR (30 min)

\*maximální denní dávky pro vybrané dg.

např. Pneumocystová pneumonie (BISEPTOL), Enterokoková infekce (AMPICILLIN), stafylokoková infekce na cizorodém materiálu (OXACILLIN)

# Porovnání PK parametrů vybraných B-laktamových antibiotik

atb	dávka	infuze	eliminace	T1/2 (h)	Vd (L)	B(%)	Mr	Na/den (mmol)
Ceftolozan tazobactam	1g/0.5g á 8 h	1h	Renální (GF)	2.7	13	16-20	966,9	30
Ceftazidim avibactam	2g/0.5g á 8 h	2h	Renální (GF)	1.5	15-20	10-17	811,8	19

1 g oxacilinu=2,4 mmol (57 mg), tzn., že denní dávka 18 g oxacilinu obsahuje 43 mmol (tj. 1026 mg)



# Léky indukovaná hypernatrémie-↑ příjem soli

Tab. 2. Obsah iontů v infuzních roztocích I.

roztok 1000 ml	složení (mmol)					
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	laktát
F1/1	154		154			
F1/2	75		75			
F1/3	50		50			
Ringer	147	4	157	3		
Ringer-laktát	140	5,4	126	3,6		27
Hartman	130	5,4	126	2	2	27
Darrow	122	36,6	104			
Plasmalyte	140	5	98		1,5	

# Léky indukovaná hypernatrémie-↑ příjem soli

Tab. 3. Obsah iontů v infuzních roztocích II.

roztok 1000 ml	složení (mmol)				
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
8,7% NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	500		154	200	100
10% NaCl	1711		1711		
8.4% NaHCO <sub>3</sub>	1000		1000		
4% roztok 3Na <sup>+</sup> citrát (dialyzační roztok)	420				
Parenterální výživa	cca 40				

# Terapeutická opatření a prevence léky indukovaných NDI

- zhodnocení rizika a monitorace laboratoře
- vysazení rizikového léčiva a řešení hypokalémie a hyperkalcémie (včetně polékové, down regulace aquaporinů)
- zajištění adekvátního přísunu tekutin
- hydrochlorothiazid 25 mg 1-0-1
- u pacientů užívajících Li, doplň amilorid 10-20 mg/den (MODURETIC 5mg/50 mg), potenciace efektu