

# POLÉKOVÁ HYPONATREMIE



PHARMDR. MARTIN ŠÍMA

ODDĚLENÍ KLINICKÉ FARMACIE, FN NA BULOVCE, PRAHA

*Hyponatremie je porucha rovnováhy vnitřního prostředí, kdy koncentrace sodných kationtů v plazmě klesá pod 136 mmol/l.*

Při poklesu pod 120 mmol/l se jedná o závažnou hyponatremii, obvykle již doprovázenou klinickými projevy.

Plazmatická koncentrace  $\text{Na}^+$ , hlavního extracelulárního kationtu, úzce souvisí s osmolalitou, a tedy i s přesuny vody mezi tělními kompartmenty. Hyponatremie má za následek pokles osmolality, a tudíž přestup vody do intracelulárního prostoru s následnými edémy. Na otoky jsou zvláště citlivé tkáně CNS, a proto je hyponatremie doprovázena především neurologickou manifestací, jako jsou např. závratě, malátnost, letargie či agitovanost, nauzea až zvracení, bolesti hlavy, ataxie. Míra projevů závisí na stupni hyponatremie, ale také na rychlosti jejího rozvoje.

Pokles soli, a tím i osmolality je za normálních okolností kompenzován sníženým uvolňováním antidiuretického hormonu (ADH) ze zadního laloku hypofýzy, čímž se zvýší diuréza. Následuje pokles objemu plazmy a krevního tlaku, který aktivuje systém renin-angiotensin-aldosteron (RAA). Aldosteron pak vyvolá retenci  $\text{Na}^+$  v ledvinách. Tím se následně normalizuje objem i osmolalita extracelulární tekutiny.

Pokles natremie může kromě řady patofyziologických stavů způsobit i medikace – ať již zásahem do výše uvedených regulačních kaskád, nebo zvýšením ztrát  $\text{Na}^+$ .

Následující přehled léčiv je zaměřen na mechanismy účinků, kterými se mohou podílet na snižování plazmatické koncentrace natria; nehodnotí incidenci a klinickou významnost hyponatremie při podávání těchto léčiv v praxi.

## LÉKY POTENCIÁLNĚ SNIŽUJÍCÍ PLAZMATICKOU KONCENTRACI NATRIA

### I. DIURETIKA

Jako osmotické diuretikum se terapeuticky využívá **mannitol** – cukerný polyalkohol. Aplikuje se nitrožilně (při perorálním podání by se nevstřebal a působil by jako osmotické laxativum). Má rovnoměrnou distribuci v extracelulárním prostoru, kde způsobuje přesun tekutiny z buněk. Vylučuje se v nezměněné formě glomerulární filtrací, jeho osmotický účinek se projevuje také v tubulech, kde zabraňuje zpětné resorpci vody a vede ke zvýšené diuréze. Zvýšeným vymýváním ledviných tubulů zvyšuje mannitol také exkreci iontů, především sodných, draselných a chloridových. Nízké a střední dávky však k rozvratu iontové rovnováhy nevedou, hyponatremie hrozí až při dlouhodobějším použití vysokých dávek.

Další skupinou jsou inhibitory karboanhydrázy, enzymu katalyzujícího přeměnu hydrogenuhličitanů na formu schopnou zpětné resorp-

ce z primární moči – oxid uhličitý a vodu – ty jsou pak v lumen buněk karboanhydrázou transformovány zpět na hydrogenuhličitanu. Jelikož je tento děj spjat se zpětnou resorpcí sodných kationtů, vede blokáda karboanhydrázy ke zvýšenému vylučování hydrogenuhličitanu i natria. Terapeuticky se inhibitory karboanhydrázy nepoužívají jako diuretika, ale uplatňují se spíše v léčbě glaukomu – perorálně **acetazolamid**, pro systémové nežádoucí účinky však jen v akutních stavech a krátkodobě, jinak se raději volí lokální podání očních kapek s analogy (dorzolamid, brinzolamid). Acetazolamid se také využívá v terapii epilepsie, přičemž v úvahu se bere několik možných mechanismů – změna pH, změna distribuce tekutin či změna iontové rovnováhy v mozku.

Mnohem výraznější hyponatremii než předchozí skupiny působí saluretika, léky přímo blokující zpětnou resorpci sodných iontů. Nejmohutnější účinek mají tzv. kličková diuretika, která blokují kotransport  $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2\text{Cl}^-$  ve vzestupném raménku Henleovy kličky. Jediným u nás používaným zástupcem této skupiny je **furosemid**.

Thiazidy (**hydrochlorothiazid**) a jejich analoga (**chlortalidon**, **indapamid**, **metipamid**) blokují v distálním tubulu kotransport  $\text{Na}^+ + \text{Cl}^-$  interakcí s vazebným místem pro chloridy na transportním proteinu v luminární membráně buněk.

Oba výše zmíněné mechanismy vedou ke ztrátám sodných, draselných a chloridových iontů, a následkem jejich osmotické síly i k masivní diuréze.

Kalium šetřící diuretikum **amilorid** působí v konečném úseku distálních stočených kanálků a v kortikálních úsecích sběrných kanálků, kde na luminární straně buněk blokuje antiport  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . Brání tak resorpci sodných iontů výměnou za draselné. Jeho účinek – jak diuretický, tak hyponatremický – je oproti předchozím saluretikům výrazně nižší.

Aldosteron je hormon kůry nadledvin, který expresí příslušných genů zvyšuje syntézu proteinů tvořících  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPázu na bazolaterální a  $\text{Na}^+$  kanál na luminární straně buněk v konečném úseku distálního tubulu. **Spirolakton** je antagonist aldosteronu. Blokádou tohoto hormonu se netvoří výše zmíněné transportéry sodných a draselných iontů, dochází k retenci kalia a ke ztrátám natria. **Eplerenon** působí stejným mechanismem, ale s vyšší selektivitou k mineralokortikoidním – aldosteronovým receptorům, oproti jiným steroidním receptorům. Díky tomu jsou u něj potlačeny endokrinní nežádoucí účinky (u mužů gynecomastie, u žen virilizace, hirsutismus či poruchy cyklu).

### II. NEFROTOXICKÁ LÉČIVA

**Aminoglykosidová antibiotika** jsou vychytávána v proximálních tubulech do buněk, a zde poté do lyzozomů transportním mechanismem určeným pro fyziologickou zpětnou resorpci bazických oligopeptidů. Na rozdíl od nich se zde ale nemetabolizují, navíc vlivem okolního kyselého pH přecházejí na ionizovanou formu (protonizací aminosku-

pin), která znemožňuje další transport. Dochází zde tedy k jejich kumulaci, která může vést k rozpadu lyzozomu a následnému „natravení“ buněk tubulů.

Podobně se jiné nefrotoxicke léčivo **cisplatin** kumuluje působením transportních proteinů pro organické kationty v epitelu proximálních tubulů. Zde interaguje za vzniku komplexů s DNA v jádře a glutathionem v cytoplazmě buněk. Výsledkem je poškozená funkce buněk a následná nekróza tubulů.

V poškozených tubulech nedochází ke zpětné resorpci sodných kationtů a vyvine se hyponatremie.

### III. LAXATIVA

Nejvýraznější ztráty natria mohou způsobit projímadla dráždivé střevní stěnu. Do této skupiny se řadí látky strukturně odvozené od fenolfaleinu – **bisakodyl** a **pikosulfát** sodný, a dále **antrachinonové** glykosidy obsažené v některých drogách (*Folium sennae*, *Cortex frangulae*, aloe, atd.). Tato laxativa působí v tlustém střevě, kde iritací nervové pleteně zvyšují peristaltiku, dále inhibují resorpci natria a způsobují retenci vody v lumen střev.

Osmotická laxativa působí ve střevě šetrněji, a proto i ztráty natria se při jejich užívání vyskytují méně. Do této skupiny patří jednak nevstřebatelné soli (např. hydrát **síranu hořečnatého** – „hořká sůl“, nebo hydrát **síranu sodného** – „Glauberova sůl“), a dále polyalkoholy **mannitol** a **sorbitol**, či disacharid **laktulóza**. Ta působí nejen osmoticky, ale také zčásti podléhá fermentaci vlivem střevních bakterií za vzniku organických kyselin. Ty snižují pH v tlustém střevě, což snižuje produkci (vlivem na složení mikroflóry) a resorpci (převodem na nevstřebatelnou formu  $\text{NH}_4^+$ ) amoniaku. Proto se laktulóza podává také jako prevence jaterního kómatu při těžké hepatální insuficienci (při které se mimo jiné hromadí v těle amoniak). Mechanismus účinku **glycerinových** čípků je také osmotický, ale vzhledem k lokálnímu působení v distálních partiích gastrointestinálního traktu k hyponatremii nedochází.

Stejně tak ke ztrátám sodíku nedochází při použití objemových laxativ – přípravků s obsahem **polysacharidů**, které bobtnáním zvětší střevní obsah, což zvýší peristaltiku.

### IV. LÉČIVA ZASAHOJÍCÍ DO REGULAČNÍCH MECHANISMŮ NATREMIE (RAA, ADH)

Léčiva mohou snížit hladinu natria zásahem do regulačních mechanismů hospodaření s vodou a sodnými kationty – konkrétně se jedná buď o snížení produkce aldosteronu, nebo o zvýšení produkce antidiuretického hormonu.

Sekreci aldosteronu stimuluje angiotenzin II působením na  $\text{AT}_1$  receptory v kůře nadledvin. Hyponatremii mohou proto způsobit jak inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (**inhibitory ACE**), které blokují přeměnu angiotenzinu I na angiotenzin II, tak **sartany**, které blokují přímo  $\text{AT}_1$  receptory.

Klinická praxe zatím neukazuje, že by docházelo k poklesu plazmatické koncentrace natria při užívání **aliskirenu**, přímého inhibitoru enzymu reninu, který aktivuje angiotenzinogen na angiotenzin I. Ale vzhledem k tomu, že osa RAA je tímto lékem blokována, mohla by se teoreticky hyponatremie objevit.

Také při užívání  **$\beta$ -blokátorů** může docházet ke zvýšeným ztrátám natria. Regulační kaskádu RAA totiž mimo jiné aktivuje také sympatický vegetativní nervový systém působením na  $\beta_1$  receptory juxtaglomerulárního aparátu ledvin.

Velmi vzácně se může hyponatremie objevit po nefrakcionovaném **heparinu**, který v glomerulární zóně nadledvin snižuje sekreci aldosteronu.

**Nesteroidní antiflogistika** (NSAID) blokují syntézu prostaglandinů, které fyziologicky zvyšují sekreci reninu a aldosteronu. Útlum tvorby prostaglandinů má za běžných podmínek na plazmatickou koncentraci natria zanedbatelný vliv. K manifestaci však dochází při užívání NSAID ve stavech, kde je kompenzačně vystupňována sekrece prostaglandinů (např. při převaze vazokonstrikčních působků při hypertenzi, kde přítomnost vazodilatačně působících prostaglandinů brání ischemii ledvin).

Řada léků zvyšuje senzitivitu hypothalamických osmoreceptorů na změny sérové osmolality (což se projeví zvýšenou sekrecí antidiuretického hormonu), popř. potencuje účinek ADH na renální tubuly (kde ADH zvyšuje expresi genů pro akvaporiny – transmembránové kanály pro zpětnou resorpci vody). Tento stav může být navozen i jinak než iatrogeně (traumata mozku, karcinomy mozku a plic, závažné infekce mozku a plic, hypothyreóza) a nazývá se syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). SIADH mohou způsobit např. antidepressiva (**tricyklika**, **SSRI**, **trazodon**, **mirtazapin**, **inhibitory MAO**), **lithium**, neuroleptika (**chlorpromazin**, **haloperidol**, **quetiapin**), **metoklopramid**, **bromokryptin**, antiepileptika (**barbituráty**, **karbamazepin**, **kys. valproová**, **gabapentin**, **levetiracetam**), anodyna (**morfin**, **kodein**), či některá cytostatika (**cyklofosfamid**, **hydroxyurea**, **vinca alkaloidy**).

Hyponatremii způsobují také analoga antidiuretického hormonu **desmopresin**, užívaný jako antidiuretikum (např. při centrálním diabetu insipidus nebo nokturii spojené s polyurií), a **terlipresin**, který se používá k zastavení krvácení z trávicího či urogenitálního traktu (např. krvácení z jícnových varixů, duodenálních vředů, při metrorragiích, apod.).

### V. DALŠÍ

Jiným mechanismem může snížit plazmatickou koncentraci natria infuze **glukózy**. Ta je totiž osmoticky aktivní, což způsobí přestup vody z intracelulárního prostoru a dojde k naředění koncentrace sodných kationtů v plazmě, aniž by se snížilo jejich absolutní množství. Tento stav se nazývá hyperosmolární hyponatremie a přibližně platí, že zvýšení glykemie o 5 mmol/l způsobí pokles natremie o 1,5 mmol/l.

### ZÁVĚR

Koncentrace  $\text{Na}^+$  v plazmě či osmolalita jsou základní biochemické parametry, které lze snadno sledovat. Tyto hodnoty svědčí o mnoha patofyziologických stavech, ale ovlivňuje je i řada léků. Znalost těchto farmak i mechanismu jejich působení je proto nezbytná pro vedení terapie pacientů s hyponatremií.

#### Literatura

1. Silbernagl S, Despopoulos A. Atlas fyziologie člověka. Praha: Grada Publishing, 2004.
2. Jabor A a kol. Vnitřní prostředí. Praha: Grada Publishing, 2008.
3. Jabor A. *Datový standart MZČR*, 2007.
4. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Farmakologie a toxikologie. Praha: Grada Publishing, 2002.
5. Mikroverze AISLP – ČR, stav k 1. 1. 2011.
6. Lyall DA. Unexpected control of a patient's refractory epilepsy when treating glaucoma with acetazolamide. *Can J Ophthalmol* 2008;43:377.
7. Zdražil J. Nesteroidní antirevmatika a ledviny. *Vnitřní Léč* 2006;52: 609–613.
8. Dobyan DC, Levi J, Jacobs C, et al. Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: II. Morphologic observations. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;213:551.
9. Chval J. „Intoxikace vodou“ u psychiatrických pacientů. *Psychiatrie pro praxi* 2007;2:94–96.

