

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 antidepresivy 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