

© ОСТРОУМОВА О. Д., ЛИСТРАТОВ А. И., КОЧЕТКОВ А. И., СЫЧЕВ Д.А.

УДК 615.06

DOI: 10.20333/25000136-2021-6-22-34

Лекарственно-индуцированная гипонатриемия

О. Д. Остроумова^{1,2}, А. И. Листратов¹, А. И. Кочетков¹, Д.А. Сычев¹

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва 125993, Российская Федерация

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Гипонатриемия (ГН) является одним из значимых водно-электролитных расстройств в клинической практике. Снижение уровня натрия приводит к различным осложнениям, в том числе неврологическим. Одной из важных причин ГН является прием лекарственных средств (ЛС). Целью обзора был анализ данных о тех ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ГН, ее патофизиологических механизмах, факторах риска, методах лечения и профилактики. Поиск по указанным ключевым словам проводился в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, MEDLINE, EMBASE, руководствах и методических рекомендациях, материалах баз данных нежелательных реакций, инструкциях по медицинскому применению ЛС в период с 1971 г. до 01.07.2021 г. Согласно полученным результатам, к основным препаратам-индукторам относятся тиазидные диуретики, антипсихотические препараты, антидепрессанты, противоэпилептические ЛС, противоопухолевые препараты. Частота ГН на фоне применения антидепрессантов достигает 40%, при применении окскарбазепина возникает у 73,3% пациентов. Чаще всего данные препараты приводят к ГН путем развития синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона. При проведении обзора было выявлено, что к развитию ГН приводят препараты из самых разных групп, основой лечения является отмена препарата и ограничение потребления жидкости, а для профилактики необходим динамический контроль уровня натрия.

Ключевые слова: гипонатриемия, лекарственно-индуцированная гипонатриемия, лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Остроумова ОД, Листратов АИ, Кочетков АИ, Сычев ДА. Лекарственно-индуцированная гипонатриемия. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(6):22-34. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-22-34

Drug-induced hyponatremia

O. D. Ostroumova^{1,2}, A. I. Listratov¹, A. I. Kochetkov¹, D.A. Sychev¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow 125993, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Hyponatremia (HN) is one of the most important water-electrolyte disorders in clinical practice. A decrease in sodium levels leads to various complications, including neurological ones. One of the important etiological factors of HN is the intake of a number of drugs. The purpose of the review was to analyze data on those drugs, the intake of which is associated with the development of DI GN, its pathophysiological mechanisms, risk factors, methods of treatment and prevention. The search for the specified keywords was carried out in the databases eLIBRARY.RU, PubMed®, MEDLINE, EMBASE, manuals and methodological recommendations, materials of databases of adverse reactions, instructions for the medical use of drugs in the period from 1971 to 01.07.2021. According to the results obtained, the main culprit drugs include thiazide diuretics, antipsychotic drugs, antidepressants, antiepileptic drugs, antineoplastic drugs. The incidence of HN during the use of antidepressants reaches 40%, with the use of oxcarbazepine occurs in 73.3% of patients. Most often, these drugs lead to HN by the development of a syndrome of inadequate secretion of antidiuretic hormone. During the review, it was found that drugs from a wide variety of groups lead to the development of HN, the mainstay of treatment is drug withdrawal and restriction of fluid intake, and for prevention, dynamic monitoring of sodium levels is required.

Key words: hyponatremia, drug-induced hyponatremia, drugs, adverse drug reactions.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ostroumova OD, Listratov AI, Kochetkov AI, Sychev DA. Drug-induced hyponatremia. *Siberian Medical Review.* 2021;(6):22-34. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-22-34

Введение

Натрий является основным катионом внеклеточной жидкости [1]. Среднее содержание натрия в организме взрослого мужчины составляет 92 г, половина от этого количества (46 г) сосредоточена во внеклеточной жидкости, около 11 г натрия обнаруживается во внутриклеточной жидкости, около 35 г находится в костной ткани. Концентрация натрия во внеклеточной жидкости составляет 135-145 ммоль/л [2]. Натрий является необходимым компонентом, участвующим

в поддержании нормального клеточного гомеостаза, регуляции жидкостного и ионного баланса, артериального давления (АД). Его роль является ключевой в поддержании объема внеклеточной жидкости благодаря осмотической активности. Кроме того, натрий важен для возбудимости мышечных и нервных клеток, для транспорта нутриентов и различных веществ через плазматические мембраны [3].

Гипонатриемия (ГН) – это снижение концентрации натрия в сыворотке крови. В литературе

имеются различные данные о том, какое значение следует считать нижней границей нормы. Согласно практическому руководству, созданному Рабочей группой по разработке клинических рекомендаций по гипонатриемии, под ГН следует понимать снижение сывороточной концентрации натрия <135 ммоль/л [4]. В ряде случаев ГН определяется как снижение сывороточной концентрации натрия <134 ммоль/л [5]. Согласно Российским Клиническим рекомендациям по лечению осложнений цирроза печени [6], ГН диагностируется при снижении уровня сывороточного натрия ≤ 130 ммоль/л. ГН является наиболее частым нарушением водно-электролитного баланса в клинической практике, особенно в геронтологической [4, 7].

Лечение ГН является сложной задачей, что связано с многообразием этиологических факторов и клинических проявлений, ограниченностью доказательной базы [4, 8]. Поэтому среди многих факторов, приводящих к развитию ГН, практикующему врачу необходимо выделить те, которые являются модифицируемыми, поскольку в данном случае возможно быстро купировать снижение уровня натрия в сыворотке и предотвратить развитие осложнений. Одним из таких факторов являются лекарственные средства (ЛС), в таком случае речь идет о лекарственно-индуцированной (ЛИ) ГН. В случае ЛИ ГН можно определить этиологический фактор и устранить его, отменив препарат-индуктор, и тем самым не допустить развития таких серьезных последствий ГН, как когнитивные нарушения, падения и переломы, особенно у пожилых пациентов [7, 9].

Классификация

Согласно классификации, принятой Группой по разработке Клинических рекомендаций по гипонатриемии, ГН классифицируется по нескольким признакам [4].

Классификация гипонатриемии в зависимости от тяжести биохимических нарушений:

- легкая – концентрация натрия в сыворотке крови составляет 130-135 ммоль/л,
- средне-тяжелая – концентрация натрия в сыворотке крови составляет 125-129 ммоль/л,
- тяжелая – концентрация натрия в сыворотке крови составляет менее 125 ммоль/л.

Классификация гипонатриемии в зависимости от сроков развития:

- острая – если наличие подтверждено за период менее 48 ч,
- хроническая – если наличие подтверждено в течение как минимум 48 ч,
- в тех случаях, когда установить давность гипонатриемии не представляется возможным, она рассматривается как хроническая, если только данные

анамнеза или клинического обследования не свидетельствуют об обратном.

Упомянутые в последнем пункте данные анамнеза включают в себя в том числе и сведения о ЛС, прием которых ассоциирован с развитием острой ЛИ ГН.

Классификация гипонатриемии по клинической симптоматике:

- умеренно выраженная симптоматика – любая степень снижения концентрации натрия в крови в сочетании с умеренно выраженными клиническими проявлениями гипонатриемии (тошнота без рвоты, спутанность сознания, головная боль),
- тяжелая симптоматика – любая степень снижения концентрации натрия при наличии тяжелых клинических проявлений (рвота, кардио-респираторный дистресс, аномальная и глубокая сонливость, судороги, кома).

Классификация по сывороточной осмоляльности [8].

Измеренная осмоляльность <275 мОсм/кг всегда свидетельствует о гипотонической (истинной) гипонатриемии. В случаях, когда расчетная осмоляльность <275 мОсм/кг, гипонатриемия может быть:

- гипотонической
- изотонической (псевдогипонатриемия)
- гипертонической (перераспределительная).

Это зависит от того, какие осмотически активные вещества присутствуют и включены ли они в формулу расчета.

Классификация по объемному статусу.

Истинная (гипоосмолярная) гипонатриемия, связана со снижением сывороточной осмоляльности и в свою очередь делится на [10, 11]:

- гиповолемическую ГН (в интересующем нас контексте возникает вследствие приема диуретиков),
- эуволемическую,
- гипervолемическую.

Однако в данном контексте остается неясным, к чему относить диагностированный объемный статус – к внеклеточной жидкости, объему циркулирующей крови (ОЦК), либо к общей жидкости организма. Необходимо отметить, что чувствительность и специфичность клинической оценки объемного статуса являются низкими [12, 13].

Согласно МКБ-10, данное состояние кодируется как E87.1 Гипоосмолярность и гипонатриемия [14].

Распространенность

Гипонатриемия наблюдается в 15-30% случаев госпитализации в отделения реанимации [15], а ее наличие ассоциировано с увеличением заболеваемости, смертности и продолжительности госпитализации [16].

Актуальность проблемы именно ЛИ ГН обусловлена тем, что ЛС являются одной из самых частых причин возникновения данного электролитного нарушения [9]. Распространенность ЛИ ГН в целом

пока недостаточно изучена ввиду многообразия ее этиологических факторов. Однако, имеются данные о том, что терапия такими широко назначаемыми в общей врачебной практике ЛС, как диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), антиаритмические препараты статистически значимо ассоциирована с развитием ГН [7].

Цель обзора: анализ и систематизация данных о ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ГН, ее возможных патофизиологических механизмах, факторах риска, методах лечения и профилактики. Поиск по указанным ключевым словам проводился в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, MEDLINE, EMBASE, руководствах и методических рекомендациях, материалах баз данных нежелательных реакций, инструкциях по медицинскому применению ЛС в период до 01.07 2021 г.

Возможно также оценить частоту снижения уровня натрия на фоне приема конкретных препаратов. Так, частота ЛИ ГН на фоне применения препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) достигает 40% [17]. Имеются данные, что на фоне приема венлафаксина, антидепрессанта из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) ГН наблюдалась в 71% случаев [18]. ГН на фоне приема противоэпилептического препарата окскарбазепина возникала у 73,3% пациентов [19]. Одними из самых частых препаратов-индукторов ГН являются тиазидные/тиазидоподобные диуретики [20]: частота тиазид-индуцированной ГН достигает 14% [21]. Однако необходимо отметить, что частота тиазид-индуцированной ГН требует уточнения ввиду того, что разные исследования основывались на различных определениях ГН, исследовались различные популяции, применялся широкий спектр диуретиков в различных дозах [22].

ГН идентифицирована как возможная нежелательная реакция (НР) у нескольких сотен препаратов [5]. Группы препаратов и отдельные ЛС, приём которых ассоциирован с развитием ЛИ ГН суммированы в таблице [5, 17, 18, 22-67].

Патофизиологические механизмы

ЛС приводят к снижению уровня натрия в плазме крови путем различных механизмов. В целом ГН может возникать вследствие 2 основных патофизиологических процессов: задержки воды во внутренней среде (реже) и в виду потери ионов натрия при избыточном выделении жидкости из организма (существенно чаще) [5]. На баланс ионов натрия в организме человека важнейшее влияние оказывает антидиуретический гормон (АДГ), и в большинстве своем (за исключением несахарного диабета и тяжелого по-

ражения почек) случаи ГН так или иначе ассоциируются с избыточной продукцией АДГ несмотря на гипоосмолярность плазмы крови [5]. В свою очередь наиболее частыми причинами избыточной выработки АДГ является синдром неадекватной секреции АДГ (СНСАДГ) и снижение эффективного ОЦК [5].

ЛС способны вызывать ГН посредством различных механизмов, и одним из ведущих здесь является индукция СНСАДГ [5, 69]. Так, например, тиазидные диуретики вызывают гипонатриемию за счет снижения выведения свободной воды и нарушения реабсорбции натрия в дистальных канальцах [69]. Потенцировать осморцептор-опосредованную секрецию АДГ может и снижение содержания калия в крови, ассоциированное с применением данных препаратов [69]. Стимулировать высвобождение АДГ могут и другие препараты, в частности, хлорпропамид, карбамазепин, антипсихотики, антидепрессанты, иАПФ, винкристин, винбластин, циклофосфамид, дофаминергические препараты, противоопухолевые препараты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [69]. У НПВС имеется и другой механизм развития ЛИ ГН [69]. Считается, что данные препараты вызывают задержку воды и дисбаланс концентрации ионов натрия в первую очередь в виду подавления синтеза простагландинов, которые оказывают модулирующие эффекты на водный обмен в почках [69]. СНСАДГ играет ведущую роль и в развитии ГН на фоне приема противоопухолевых препаратов [43]. Среди алкилирующих агентов ЛИ ГН способен вызывать циклофосфамид [43]. В качестве механизмов здесь рассматривается СНСАДГ на фоне массивного лизиса опухолевых клеток и высвобождения из них АДГ или АДГ-подобных пептидов, а также секреция АДГ гипофизом. Вызывать ЛИ ГН могут и препараты таргетной терапии. Так, например, ипилимумаб, антитело к CTLA-4, способен индуцировать гипофизит, ведущий к гипопитуитаризму, корковой недостаточности надпочечников и гипонатриемии. Отсутствие регулирующего влияния кортизола на высвобождение АДГ в такой ситуации может вести к синдрому неадекватной секреции последнего [43]. Ниволумаб, ингибитор сигнального пути рецептора типа 1 программируемой клеточной смерти, может вызывать истинную гипонатриемию посредством аутоиммунного гипофизита с изолированным дефицитом АКТГ и вторичной надпочечниковой недостаточностью и/или ввиду тубулоинтерстициального нефрита или воспалительного поражения надпочечников с их первичной недостаточностью [43].

Патофизиологические механизмы развития ГН на фоне отдельных классов препаратов и конкретных ЛС суммированы в таблице 1 [5, 17, 18, 22-67].

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием ЛИ ГН [5, 17, 18, 22-67]

Medicinal products, the use of which is associated with DI HN [5, 17, 18, 22-67]

Препараты	Частота (%)	Механизмы	Уровень доказательности
Диуретики			
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики			
Хлоротиазид	35,4	Увеличение потребления жидкости, снижение клиренса свободной жидкости, потеря Na ⁺ и/или K ⁺ почками, стимуляция секреции АДГ	B
Гидрохлоротиазид	38,7		B
Индапамид	0,6-1,2		C
Хлорталидон	4,1		B
Петлевые диуретики			
Фуросемид	Нет данных	Увеличение натрийуреза	C
Антидепрессанты			
Трициклические антидепрессанты (0,01-0,33%)			
Амитриптилин	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
Дезипрамин			C
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (0,5-40)			
Флуоксетин	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
Пароксетин	Нет данных		C
Эсциталопрам	Нет данных		C
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина			
Венлафаксин	71	Повышение концентрации вазопрессина, развитие СНСАДГ	B
Дулоксетин	0,08-1	Развитие СНСАДГ	C
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина			
Бупропион	12-33	Не известен	C
Антипсихотические препараты (10%)			
Типичные			
Галоперидол	Нет данных	Развитие СНСАДГ, связь основного заболевания с гипонатриемией	C
Перфеназин	25,9		B
Атипичные			
Клозапин	3,4-13,6	Развитие СНСАДГ, связь основного заболевания с гипонатриемией	B
Оланзапин	Нет данных		C
Кветиапин	Нет данных		C
Рisperидон	Нет данных		C
Арипипразол	Нет данных		C
Противосудорожные препараты			
Карбамазепин	4,8-41,5	Развитие СНСАДГ, стимуляция рецепторов окситоцина, нарушение экспрессии аквапорина-2	B
Оскарбазепин	0,14–73,3	Окончательно не установлен, возможно, развитие СНСАДГ, увеличение чувствительности канальцев почки к АДГ, стимуляция рецепторов окситоцина, нарушение экспрессии аквапорина-2	B
Эсликарбазепин	0,6-5,1	Развитие СНСАДГ	B
Леветирацетам	Нет данных	Развитие СНСАДГ, увеличение чувствительности канальцев почки к АДГ	C
Фенитоин	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
Вальпроат натрия	Нет данных	Развитие СНСАДГ, увеличение чувствительности канальцев почки к АДГ	C
Габалентин	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
Ламотриджин	Нет данных	Развитие СНСАДГ, увеличение чувствительности канальцев почки к АДГ	C
Прегабалин	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
Противоопухолевые препараты			
Противоопухолевые средства растительного происхождения			
Винкристин	11,9	Влияет на секрецию АДГ путем нейротоксического действия на гипоталамус	B
Винбластин	Нет данных		C
Препараты платины			
Цисплатин	59	Развитие СНСАДГ, развитие «сольтеряющей почки»	B
Карбоплатин	20	Усиление чувства жажды, полидипсия	C

Алкилирующие агенты			
Циклофосфамид	14 при низкой дозировке 89 при высокой*	Развитие СНСАДГ, повышенное потребление жидкости для профилактики цистита	B
Ифосфамид	15	Развитие СНСАДГ	C
Хлорамбуцид	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
Мелфалан	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
EGFR-таргетная терапия			
Бриваниб	63,4	Развитие СНСАДГ	A
Цедираниб	65	Развитие СНСАДГ	B
Сорафениб	39	Развитие СНСАДГ	B
Цетуксимаб	34,8	Развитие СНСАДГ	B
Пазопаниб	31,7	Развитие СНСАДГ	B
Гефитиниб	4	Развитие СНСАДГ, перераспределение жидкости	B
Афатиниб	1,7	Развитие СНСАДГ	B
Бевацизумаб	Нет данных	Развитие СНСАДГ	B
Трастузумаб	Нет данных	Развитие «сольтеряющей почки»	B
Ингибиторы mTOR (3-11%)			
Эверолимус	Нет данных	Резистентность к альдостерону	C
Темсиrolимус	Нет данных	Резистентность к альдостерону	C
Такролимус	Нет данных	Резистентность к альдостерону, развитие «сольтеряющей почки»	C
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (1,2-62%)			
Ниволумаб	Нет данных	Развитие СНСАДГ,	B
Пембролизумаб	Нет данных	Надпочечниковая недостаточность и гипотиреоз вследствие воспаления гипофиза	B
Анти CTLA-4 антитела			
Ипилимумаб	17	Развитие надпочечниковой недостаточности	C
Ингибиторы тирозинкиназ			
Иматиниб	12,5	Развитие СНСАДГ	B
Ингибиторы протеасом			
Бортезомиб	3-35	Развитие СНСАДГ	B
Карфилзомиб	10		B
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (43%)			
Гозерелин	Нет данных	Алоплексия гипофиза	B
Лейпрорелин	Нет данных		B
Трипторелин	Нет данных		B
Иммуномодуляторы			
Препараты интерферона	Нет данных	Развитие СНСАДГ, перераспределительная ГН вследствие гипогликемии	C
Левомизол	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
Пентостатин	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
Антиметаболиты (антагонисты фолиевой кислоты)			
Метотрексат	Нет данных	Влияет на секрецию АДГ путем нейротоксического действия на гипоталамус, приводит к перераспределительной гипонатриемии	C
Опиоидные анальгетики			
Трамадол	2,1	Стимуляция высвобождения АДГ, ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	B
Кодеин	Нет данных	Увеличение высвобождения АДГ, ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	B
Гидрокодон	Нет данных	Увеличение высвобождения АДГ	C
Сахароснижающие препараты			
Препараты сульфонилмочевины			
Хлорпропамид	4-6,3	Развитие СНСАДГ	B
Толбутанид	0,6	Задержка жидкости	B
Нестероидные противовоспалительные средства			
Кеторолак	Нет данных	Ингибирование синтеза простагландина в почках, что приводит к увеличению активности АДГ	C
Индометацин	Нет данных		C
Ибупрофен	Нет данных		C
Мелоксикам	Нет данных		C

Антигипертензивные препараты			
Ингибиторы АПФ			
Эналаприл	60	Ангиотензин II накапливается в головном мозге, стимулируя жажду и секрецию вазопрессина	B
Рамиприл	54,5		B
Лизиноприл	Нет данных		C
Блокаторы рецептора к ангиотензину II			
Лозартан	12,5	Снижение реабсорбции Na ⁺	B
Блокаторы кальциевых каналов			
Амлодипин	Нет данных	Увеличение натрийуреза, снижение реабсорбции Na ⁺	C
Фелодипин	Нет данных		C
Бета-блокаторы			
Пропранолол	Нет данных	Снижение реабсорбции Na ⁺	C
Атенолол	Нет данных		C
Бисопролол	Нет данных		C
Антиаритмические препараты			
Амиодарон	10 случаев	Развитие СНСАДГ	C
Лоркаинид	48,5		B
Пропафенон	Нет данных		C
Ингибиторы протонной помпы			
Омепразол	Нет данных	Развитие СНСАДГ, возможно, развитие «сольтеряющей почки»	B
Пантопразол	Нет данных		B
Эзомепразол	Нет данных		B
Лансопразол	Нет данных		B
Аналоги вазопрессина			
Терлипрессин	67	Воздействие на рецепторы вазопрессина в почках	B
Десмопрессин в таблетках	1,3		B
Десмопрессин интраназальный	4,2		B
Антибиотики			
Ко-тримоксазол	Нет данных	Блокада натриевых канальцев в дистальных канальцах	C
Ципрофлоксацин	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
Моксифлоксацин	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
Цефеперазон/сульбактам	Нет данных	Не известен	C
Рифабутин	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
Аденозинергические средства			
Теофиллин	Нет данных	Снижение реабсорбции Na ⁺ , развитие СНСАДГ, гипокалиемия усугубляет ГН	C
Аминофиллин	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
Противопаркинсонические средства			
Бромокриптин	Нет данных	Развитие СНСАДГ	C
Другие препараты			
Иммуноглобулин	Нет данных	Перераспределительная ГН, развитие СНСАДГ	C

Примечание: АДГ – антидиуретический гормон, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СНСАДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, CTLA-4 – cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (антиген цитотоксического Т-лимфоцита 4), EGFR – epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста), mTOR – mammalian target of rapamycin (мишень рапамицина млекопитающих).

* Низкая дозировка циклофосфида – <20 мг/кг, высокая – 30-40 мг/кг [40, 41].

Уровни доказательности [68]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В – данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, исследований по типу «случай – контроль», метаанализов и (или) постмаркетинговых исследований; уровень С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

Факторы риска

В настоящее время идентифицированы некоторые факторы риска развития ГН на фоне приема определенных препаратов.

Пожилый возраст является одним из основных факторов риска развития ЛИ ГН. Так, возраст являлся независимым фактором риска развития тиазид-индуцированной ГН [70]. Каждое увеличение возраста на 10 лет приводит к двукратному увеличению риска ее развития [70]. В исследовании ЛИ ГН на фоне приема СИОЗС 75% пациентов были старше 75 лет [71]. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), на долю ЛИ ГН приходится 13,5% всех побочных эффектов приема СИОЗС у лиц старше 70 лет, в то время как у пациентов моложе 70 лет лишь 0,9% [72]. Возможно, это связано с более эффективным выведением воды из организма у более молодых субъектов и с нарушением способности к разведению мочи почками у пожилых [73, 74].

Вес пациента. Вес также имеет значение при оценке риска развития данной патологии. Отмечается, что пациенты, у которых наблюдалась ЛИ ГН, имели меньший вес по сравнению с контрольной группой [28].

Женский пол. Имеются сообщения о том, что женский пол также является фактором риска развития ЛИ ГН. Так, в исследованиях СИОЗС-индуцированной ГН на долю женщин приходилось от 71 до 79% всех случаев ЛИ ГН [28, 75]. Возможно, это связано с более низким весом тела у женщин.

Гипонатриемия в анамнезе и исходно низкий уровень натрия. Риск развития ЛИ ГН на фоне приема антидепрессантов повышен в случаях, если у пациента в прошлом уже наблюдалась ГН, а также в тех случаях, когда перед назначением препаратов данного класса уровень натрия в плазме крови был <138 ммоль/л [33]. Подобная закономерность обнаружена, в частности, для карбамазепин-индуцированной ГН, поэтому, если у пациента наблюдается низкий уровень натрия, карбамазепин не рекомендуется в качестве препарата первой линии для лечения эпилепсии [34].

Гипокалиемия. Риск развития ГН повышен при наличии у пациента гипокалиемии. Это связано со стимуляцией высвобождения вазопрессина, что приводит к движению натрия внутрь клеток. Назначение калия может привести к нормализации уровня натрия при тиазид-индуцированной ГН [76].

Факторы внешней среды. Риск развития ГН, в том числе, например, на фоне развития антидепрессантов, выше в летний сезон [72]. Логично предположить, что температура и влажность окружающей среды играют важную роль в развитии данного электролитного нарушения [77].

Доза препарата. Имеются сообщения о том, что существует корреляция между дозой препаратов и риском развития ЛИ ГН [29, 34, 78, 79]. В частности, такая закономерность выявлена для противоэпилептических препаратов (карбамазепина, оксикабазепина) и антидепрессантов из группы СИОЗС (эсциталопрама и пароксетина) [29, 34, 78, 79]. Имеются сообщения о том, что снижение дозы противоэпилептических препаратов может привести к нормализации уровня натрия [80]. Однако данные о взаимосвязи дозы карбамазепина и риска развития ГН довольно противоречивы [81-83]. Доза препарата имеет значение и для тиазид-индуцированной ГН: 90% случаев ГН наблюдались при использовании этих препаратов в высоких дозах [84].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Клиническая картина. Клинические проявления ГН неспецифичны, а тяжесть их варьирует от умеренных, до тяжелых, жизнеугрожающих. При умеренно-выраженной ГН у пациента имеются такие симптомы, как тошнота (без рвоты), головная боль, спутанность сознания, к жизнеугрожающим симптомам ГН относятся кардиореспираторный дистресс синдром, судороги, сомноленция и кома (≤ 8 баллов по шкале комы Глазго) [4]. Следует отметить, что данный перечень не является окончательным, и любые симптомы, свидетельствующие об отеке мозга, причиной которых может являться ГН, следует рассматривать как тяжелые. Указанные симптомы возникают вследствие отека головного мозга и повышенного внутричерепного давления. Клетки мозга начинают отекать, когда вода движется из экстрацеллюлярного компартмента в интрацеллюлярный вследствие разницы осмоляльности между клетками и плазмой. Это обычно происходит, когда ГН развивается быстро, и нет достаточного количества времени, чтобы головной мозг смог адаптироваться к гипотонической среде. Спустя некоторое время, его ткани способны к уменьшению числа осмотически активных молекул с целью восстановления объема. Следовательно, симптомы ГН тем тяжелее, чем ниже уровень натрия и чем быстрее происходит его снижение [85]. Защитный механизм выравнивания осмотического давления между клетками головного мозга и плазмой требует от 24 до 48 ч, данный временной промежуток определяет разницу между острой (< 48 ч.) и хронической (> 48 ч.) ГН.

Несмотря на то, что симптомы острой ГН выражены в большей степени и являются более тяжелыми, тем не менее, следует иметь определенную настороженность и в отношении хронической формы данного электролитного нарушения. Хроническая ГН встречается чаще, чем острая, она может быть

бессимптомной вследствие адаптации головного мозга [8]. К возможным симптомам хронической ГН относятся нарушения походки, частые падения, когнитивный дефицит, прежде всего, снижение концентрации внимания [86]. Пациенты с хронической ГН чаще страдают остеопорозом, что в совокупности с высокой частотой падений приводит к более высокой частоте переломов. Установлено, что переломы у лиц с ГН встречаются чаще по сравнению с теми, у кого уровень Na^+ находится в пределах нормальных значений [87]. Также могут наблюдаться симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, такие, как тошнота и потеря аппетита [8]. Наконец, ГН ассоциирована с повышенным риском смерти [20].

Однако, необходимо установить причинно-следственную связь между развитием ГН и возникновением/усугублением перечисленных симптомов, т.к. практически все они неспецифичны. Чем меньше выражена ГН, тем меньше вероятность того, что именно она является причиной указанных симптомов.

При объективном осмотре следует определить волемический статус пациента, оценив такие симптомы, как дегидратация, отеки, асцит [13]. Ортостатическая гипотензия и повышение ЧСС, сухость слизистых, снижение тургора кожи будут свидетельствовать о дегидратации. Однако, клиническая оценка волемического статуса обладает низкой чувствительностью и специфичностью [12, 13]. Для исключения других причин ГН при объективном осмотре следует обращать внимание на возможные симптомы, свидетельствующие о гипотиреозе или надпочечниковой недостаточности. Для диагностики отека мозга необходимо проведение неврологического осмотра.

Диагностика. Лабораторные исследования включают [8]:

1. Измерение уровня сывороточного натрия, исключение псевдогипонатриемии.

2. Измерение осмоляльности для дифференцировки истинной, псевдо- и транслокационной ГН. По возможности, данный показатель следует измерять непосредственно, с помощью осмометра. ГН при измеренной осмоляльности <275 мОсм/кг всегда свидетельствует о гипотонической ГН. Если осмометр недоступен, для дифференцировки этих 3 видов ГН следует оценить уровень других осмотически активных веществ, например, глюкозы [88]. При каждом повышении концентрации глюкозы на $5,5$ ммоль/л выше стандартной концентрации, равной $5,5$ ммоль/л, к измеренной концентрации натрия в сыворотке следует прибавлять $2,4$ ммоль/л. Также возможно использовать косвенную оценку осмоляльности: если в общем анализе крови наблюдается повышение такого показателя, как МСНС (mean corpuscular hemoglobin concentration, средняя концентрация гемоглобина в

эритроците), это косвенно свидетельствует о повышении осмоляльности плазмы вследствие транслокации воды из эритроцитов в плазму [89].

3. Измерение осмоляльности мочи. Используется для дифференциальной диагностики между нарушением экскреции воды и ГН с нормальной экскрецией воды.

4. Измерение натрия в моче для определения источника потери натрия – через почки или нет.

Для выявления именно ЛИ характера ГН необходимо установить причинно-следственную связь между приемом конкретного препарата и развитием ГН, с этой целью можно воспользоваться шкалой Наранжо [90]. Для выявления возможного препарата-индуктора необходимо очень тщательный сбор фармакологического анамнеза по определенной схеме [91]. Следует помнить о том, что диагноз ЛИ ГН является диагнозом исключения, поэтому следует исключить иные причины снижения уровня натрия в крови.

Дифференциальная диагностика. ЛИ ГН необходимо дифференцировать со следующими причинами снижения уровня натрия в сыворотке крови [92]:

– в случае гипоосмолярной ГН – потери жидкости через ЖКТ или через почки; гиповолемия у пациентов с ХСН, циррозом печени; первичная полидипсия, низкое потребление соли; эндокринные нарушения: надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, эктопическая продукция предсердного натрийуретического пептида, СНСАДГ, причинами которого, помимо ЛС, являются заболевания ЦНС, злокачественные новообразования, заболевания легких, ВИЧ, туберкулез [8].

– в случае не-гипоосмолярной ГН – гипергликемия, инфузия гипертонических растворов/растворов, не содержащих натрия

– в случае псевдогипонатриемии – гиперлипидемия, гиперпротеинемия.

Кроме того, необходимо помнить о том, что ГН, особенно у пожилых лиц, часто является следствием многих причин, а не обусловлена каким-то одним фактором [93].

Лечение

Лечение ГН зависит от ее продолжительности. Острая ГН проявляется выраженными симптомами, высок риск дислокации головного мозга, поэтому необходима быстрая коррекция уровня натрия. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению ГН [4], в случае развития тяжелых симптомов необходимо незамедлительно осуществить внутривенную инфузию 150 мл 3% гипертонического раствора хлорида натрия или его эквивалента в течение 20 минут. Сразу после инфузии следует проверить концентрацию натрия в сыворотке крови, после чего повторить инфузию 150 мл 3% гипертонического раствора хлорида

натрия или его эквивалента в течение 20 минут до достижения целевого увеличения концентрации натрия в сыворотке на 5 ммоль/л. Затем инфузию гипертонического раствора прекратить [4].

Предполагаемый препарат-индуктор должен быть немедленно отменен.

В отличие от острой, хроническая ГН часто не имеет симптомов или же они выражены умеренно. При отсутствии жизнеугрожающих симптомов имеется время для диагностического поиска, и наиболее обоснованным подходом является лечение, направленное на устранение причины ГН [4]. В случае умеренно выраженных симптомов рекомендуется ограничение жидкости, прием таблетированных препаратов натрия. Следует также, по возможности, отменить препарат-индуктор [8].

Необходимо отметить, что опасна как ГН, так и ее быстрая коррекция. Быстрая нормализация уровня натрия может привести к развитию осмотического демиелинизирующего синдрома [8]. Данное состояние возникает вследствие того, что при хронической ГН головной мозг адаптирует свою осмолярность в соответствии с осмолярностью плазмы. При быстрой коррекции уровня натрия возникает осмотическое повреждение клеток головного мозга. Ранее это состояние называли центральным понтинным миелолизом, однако данное определение было изменено, так как демиелинизация является диффузной и затрагивает не только мост [94]. Данное тяжелое состояние проявляется квадрипарезом, часто бывает необратимым. Для его профилактики уровень натрия, особенно, если он ниже 120 ммоль/л, необходимо корректировать постепенно – повышение уровня натрия должно составлять 4-6 ммоль/л в сутки, не более 8 ммоль/л за сутки [88].

В случае, если ЛИ ГН возникает вследствие развития СНСАДГ, лечение осуществляется по следующей схеме [4]: при средне-тяжелой и тяжелой ГН в качестве терапии первой линии – ограничение поступления жидкости. Снижение потребляемой жидкости является краеугольным камнем лечения СНСАДГ. В качестве терапии второй линии: увеличение поступления питательных сред с содержанием мочевины 0,25-0,5 г/кг/сут или сочетание низких доз петлевых диуретиков и приема соли внутрь. Препараты лития, демеклоцилин, антагонисты рецепторов вазопрессина не рекомендованы [4].

Существуют рекомендации по лечению ГН, возникшей вследствие приема конкретных препаратов, таких, как тиазидные диуретики, психотропные и противоэпилептические препараты [33, 34, 95].

Профилактика

ЛИ ГН возможно предотвратить. Для профилактики развития данного электролитного нарушения нужно

помнить о том, что оно является весьма частым [9]. и иметь представление о потенциальных рисках развития ГН на фоне каждого из препаратов, которые назначены больному (см. табл. 1 настоящего обзора). Также следует учитывать наличие факторов риска ГН, перечисленных в соответствующем разделе данного обзора. Особое внимание следует уделить пожилым пациентам, во-первых, пожилой возраст сам по себе является фактором риска развития ЛИ ГН, кроме того, у данных пациентов часто имеются и другие факторы риска ее возникновения – сниженный вес, прием диуретиков, антидепрессантов [7]. Необходимо предупреждать пациента, принимающего указанные препараты, и членов его семьи о риске развития ГН, рассказать о ее симптомах. В беседе следует отметить, что о любых негативных изменениях в когнитивных функциях, поведении необходимо сообщать лечащему врачу [33].

Очень простым и эффективным способом профилактики ЛИ ГН является контроль потребляемой пациентом жидкости. Необходимо предостерегать пациентов от приема излишнего объема жидкости [96]. Отмечается, что у тех пациентов, у кого наблюдался нормальный уровень натрия на фоне терапии тиазидными диуретиками, в случае увеличения объема потребляемой жидкости возможно развитие тяжелой ГН [95]. У тех пациентов, у которых высока вероятность развития ЛИ ГН, не следует ограничивать потребление поваренной соли, если это позволяют сопутствующие заболевания, такие, как артериальная гипертензия. Возможен даже прием дополнительного количества натрия в виде соли у пациентов с исходно низким уровнем натрия [97].

Перед началом терапии препаратами, которые могут индуцировать ГН, такими, как диуретики, антидепрессанты, антипсихотические, противоэпилептические и противоопухолевые препараты, необходимо определить исходный уровень натрия для исключения недиагностированной ГН. Необходимо также контролировать уровень натрия в динамике во время терапии данными препаратами [33, 34, 75, 98].

Заключение

ГН – одно из самых частых и клинически значимых нарушений водно-электролитного баланса, встречающихся в повседневной врачебной практике. Для предотвращения таких негативных последствий ГН, как поражение нервной системы, риск падений и переломов, повышение риска общей смертности, необходимо иметь представление о причинах данного нарушения. ЛС являются частным и очень важным модифицируемым этиологическим фактором снижения уровня натрия. Поэтому информирование врачей разных специальностей о проблеме ЛИ ГН является важной составляющей эффективной профилактики данного ЛИ синдрома, ранней диагностики и успешного лечения.

Литература / References

1. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *The BMJ*. 1988;297(6644):319-28. DOI: 10.1136/bmj.297.6644.319
2. Strazzullo P, Leclercq C. Sodium. *Advances in Nutrition*. 2014;5(2):188-90. DOI: 10.3945/an.113.005215
3. Polychronopoulou E, Braconnier P, Burnier M. New Insights on the Role of Sodium in the Physiological Regulation of Blood Pressure and Development of Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019;(6):136. DOI:10.3389/fcvm.2019.00136
4. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(3):G1-47. DOI: 10.1530/EJE-13-1020
5. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;52(1):144-53. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.03.004
6. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Федосыина ЕА, Бессонова ЕН, Пирогова ИЮ, Гарбузенко ДВ. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2016;26(4):71-102. [Ivashkin VT, Maevskaya GO, Pavlov CS, Fedosyina EA, Bessonov EN, Pirogov IU, Garbuzenko DV. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the Treatment of Complications of Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. (In Russian)] DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102
7. Grattagliano I, Mastronuzzi T, D'Ambrosio G. Hyponatremia associated with long-term medication use in the elderly: an analysis in general practice. *Journal of Primary Health Care*. 2018;10(2):167-173. DOI: 10.1071/HC17084
8. Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014;18(6):760-71. DOI: 10.4103/2230-8210.141320
9. Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, Milionis H. Hyponatremia-Inducing Drugs. *Frontiers of Hormone Research*. 2019;(52):167-177. DOI: 10.1159/000493246
10. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(7):1820-32. DOI: 10.1681/ASN.2006030240
11. Adrogue HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;23(7):1140-8. DOI: 10.1681/ASN.2012020128
12. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *Quarterly Journal of Medicine*. 2005;98(7):529-40. DOI: 10.1093/Quarterly Journal of Medicine/hci081
13. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *The American Journal of Medicine*. 1987;83(5):905-8. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90649-8
14. МКБ-10: E87.1. Гипоосмолярность и гипонатриемия. Ссылка активна на 10.07.2021. [ICD-10: E87.1 - Hypo-osmolality and hyponatremia. Accessed July 10, 2020. (in Russian)] <https://mkb10.ru/E87.1.html>
15. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(7 Suppl 1):30-5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.05.005
16. Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D. Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? *Nature Reviews. Nephrology*. 2013;9(1):37-50. DOI: 10.1038/nrneph.2012.246
17. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics*. 2014;55(6):536-47. DOI: 10.1016/j.psym.2014.01.010
18. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2002;17(3):231-7. DOI: 10.1002/gps.591
19. Pendlebury SC, Moses DK, Eadie MJ. Hyponatraemia during oxcarbazepine therapy. *Human Toxicology*. 1989;8(5):337-44. DOI: 10.1177/096032718900800501
20. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(3):256-63. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.06.037
21. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;61(1):87-95. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02531.x
22. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2016;13(2):175-82. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.001
23. Harkin M, Johnson PN, Neely SB, White L, Miller JL. Frequency and Severity of Chlorothiazide-Induced Hyponatremia in the Neonatal Intensive Care Unit. *American Journal of Perinatology*. 2021. DOI: 10.1055/s-0040-1722598
24. Al Qahtani M, Alshahrani A, Alskaini A, Abukhalid N, Al Johani N, Al Ammari M, Al Swaidan L, Binsalih S, Al Sayyari A, Theaby A. Prevalence of hyponatremia among patients who used indapamide and hydrochlorothiazide: a single center retrospective study. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2013;24(2):281-5. DOI: 10.4103/1319-2442.109574
25. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *Journal of the American Medical Association*. 1991;265(24):3255-64. DOI: 10.1001/jama.1991.03460240051027
26. Chan TY. Indapamide-induced severe hyponatremia and hypokalemia. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1995;29(11):1124-8. DOI: 10.1177/106002809502901111
27. Luzesky MH, Burman KD, Schultz ER. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone

associated with amitriptyline administration. *Southern Medical Journal*. 1974;67(4):495-7. DOI: 10.1097/00007611-197404000-00027

28. Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;47(2):211-7. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00872.x

29. Tsai PH, Chen HC, Liao SC, Tseng MC, Lee MB. Recurrent escitalopram-induced hyponatremia in an elderly woman with dementia with Lewy bodies. *General Hospital Psychiatry*. 2012;34(1):101.e5-7. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2011.06.007

30. Kim CS, Choi JS, Bae EH, Kim SW. Hyponatremia associated with bupropion. *Electrolyte and Blood Pressure*. 2011;9(1):23-26. DOI:10.5049/EBP.2011.9.1.23

31. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Safety*. 2010;33(2):101-14. DOI: 10.2165/11319070-000000000-00000

32. Kenes MT, Hamblin SE, Tumuluri SS, Guillaumondegu OD. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone in a Patient Receiving High-Dose Haloperidol and Quetiapine Therapy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2016;28(2):e29-30. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.15110392

33. Sahoo S, Grover S. Hyponatremia and psychotropics. *Journal of Geriatric Mental Health*. 2016;3(2):108. DOI: 10.4103/2348-9995.195604

34. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017;16(1):77-87. DOI: 10.1080/14740338.2017.1248399

35. Rosca EC, Simu M. Levetiracetam-induced hyponatremia. *Acta Neurologica Belgica*. 2018;118(1):123-124. DOI: 10.1007/s13760-017-0825-4

36. Janczar S, Zalewska-Szewczyk B, Mlynarski W. Severe Hyponatremia in a Single-Center Series of 84 Homogeneously Treated Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2017;39(2):e54-e58. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000758

37. Khan MI, Waguespack SG, Ahmed I. Recent advances in the management of hyponatremia in cancer patients. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment* 2019;(5):71. DOI: 10.20517/2394-4722.2019.017

38. Lee YK, Shin DM. Renal salt wasting in patients treated with high-dose cisplatin, etoposide, and mitomycin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 1992;7(2):118-21. DOI: 10.3904/kjim.1992.7.2.118

39. Ma Y, Hou L, Yu F, Lu G, Qin S, Xie R, Yang H, Wu T, Luo P, Chai L, Lv Z, Peng X, Wu C, Fu D. Incidence and physiological mechanism of carboplatin-induced electrolyte abnormality among patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(11):18417-18423. DOI: 10.18632/oncotarget.12813

40. Lee YC, Park JS, Lee CH, Bae SC, Kim IS, Kang CM, Kim GH. Hyponatraemia induced by low-dose intravenous pulse cyclophosphamide. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2010;25(5):1520-4. DOI: 10.1093/ndt/gfp657

41. DeFronzo RA, Braine H, Colvin M, Davis PJ. Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy. *Time*

course and relation to drug activation. *Annals of Internal Medicine*. 1973;78(6):861-869. DOI: 10.7326/0003-4819-78-6-861

42. Oberlin O, Fawaz O, Rey A, Niaudet P, Ridola V, Orbach D, Bergeron C, Defachelles AS, Gentet JC, Schmitt C, Rubie H, Munzer M, Plantaz D, Deville A, Minard V, Corradini N, Leverger G, de Vathaire F. Long-term evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5350-5. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5257

43. Verzicco I, Regolisti G, Quaini F, Bocchi P, Brusasco I, Ferrari M, Passeri G, Cannone V, Coghi P, Fiaccadori E, Vignali A, Volpi R, Cabassi A. Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs. *Frontiers in Oncology*. 2020;(10):779. DOI: 10.3389/fonc.2020.00779

44. Berardi R, Santoni M, Rinaldi S, Nunzi E, Smerilli A, Caramanti M, Morgese F, Torniai M, Savini A, Fiordoliva I, Onofri A, Pistelli M, Taccaliti A, Cascinu S. Risk of Hyponatraemia in Cancer Patients Treated with Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Public Library of Science One*. 2016;11(5):e0152079. DOI: 10.1371/journal.pone.0152079

45. Wägner AM, Brunet S, Puig J, Ortega E, Subirà M, Puig M. Chlorambucil-induced inappropriate antidiuresis in a man with chronic lymphocytic leukemia. *Annals of Hematology and Oncology*. 1999;78(1):37-8. DOI: 10.1007/s002770050470

46. Greenbaum-Lefkoe B, Rosenstock JG, Belasco JB, Rohrbaugh TM, Meadows AT. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. A complication of high-dose intravenous melphalan. *Cancer*. 1985;55(1):44-6. DOI: 10.1002/1097-0142(19850101)55:1<44::aid-cnrcr2820550107>3.0.co;2-b

47. Pelletier K, Škrčić M, Kitchlu A. Cancer therapy-induced hyponatremia: A case-illustrated review. *Journal of Onco-Nephrology*. 2021;5(1): 70-78. DOI: 10.1177/23993693211002216

48. de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Hormone and Metabolic Research*. 2019;51(3):145-156. DOI: 10.1055/a-0843-3366

49. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, Nachtigall L. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(11):4078-85. DOI: 10.1210/jc.2014-2306

50. Yu X, Guarda F, Shiraliyeva N, Haines M, Saylor P, Nachtigall L. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Induced Pituitary Apoplexy. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(Suppl 1):A628-A628. DOI:10.1210/jendso/bvab048.1281

51. Lim SY, Panikkath R, Prabhakar S. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with prolonged keterolac use. *Clinical Nephrology. Case Studies*. 2014;(2):5-8. DOI: 10.5414/CNCS108083

52. Berl T, Raz A, Wald H, Horowitz J, Czaczkes W. Prostaglandin synthesis inhibition and the action of vasopressin: studies in man and rat. *The American Journal of Physiology*. 1977;232(6):F529-37. DOI: 10.1152/ajprenal.1977.232.6.F529

53. Falhammar H, Skov J, Calissendorff J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Associations Between

- Antihypertensive Medications and Severe Hyponatremia: A Swedish Population-Based Case-Control Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(10):dgaa194. DOI: 10.1210/clinem/dgaa194
54. Bhuvaneshwari S, Saroj P, Vijaya D, Sowmya M, Kumar R. Hyponatremia Induced by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers-A Pilot Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018;12(7):FC01-FC03. DOI:10.7860/jcdr/2018/31983.11754
55. Homentcovschi C, Rusu E, Cristescu C. Hyponatremia and previous treatment in an internal medicine department. *European Journal of Internal Medicine*. 2013;24(Suppl 1):e241. DOI:10.1016/j.ejim.2013.08.620
56. Pham L, Shaer AJ, Marnejon T. Hyponatremia - a rare but serious complication of amiodarone: a case report and review of the literature. *Case Reports in Nephrology and Urology*. 2013;3(1):46-50. DOI: 10.1159/000350910
57. Somani P, Temesy-Armos PN, Leighton RF, Goodenday LS, Fraker TD Jr. Hyponatremia in patients treated with lorcaïnide, a new antiarrhythmic drug. *American Heart Journal*. 1984;108(6):1443-8. DOI: 10.1016/0002-8703(84)90690-2
58. Dirix LY, Moeremans C, Fierens H, Dielen D, Vrints C, Van Agt E, Snoeck J. Symptomatic hyponatremia related to the use of propafenone. *Acta Clinica Belgica*. 1988;43(2):143-5. DOI: 10.1080/17843286.1988.11717922
59. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *European Journal of Internal Medicine*. 2019;59:65-69. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.08.012
60. Solà E, Lens S, Guevara M, Martín-Llahí M, Fagundes C, Pereira G, Pavesi M, Fernández J, González-Abraldes J, Escorsell A, Mas A, Bosch J, Arroyo V, Ginès P. Hyponatremia in patients treated with terlipressin for severe gastrointestinal bleeding due to portal hypertension. *Hepatology*. 2010;52(5):1783-90. DOI: 10.1002/hep.23893
61. Kataoka Y, Nishida S, Hirakawa A, Oiso Y, Arima H. Comparison of incidence of hyponatremia between intranasal and oral desmopressin in patients with central diabetes insipidus. *Endocrine Journal*. 2015;62(2):195-200. DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0368
62. Mancano MA. Ciprofloxacin-Induced Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone; Anaphylactic Shock Due to Thrombolytic Administration; Hydroxychloroquine-Induced QT-Interval Prolongation; Complex Regional Pain Syndrome After Tetanus Toxoid Injection. *Hospital Pharmacy*. 2014;49(4):329-333. DOI:10.1310/hpj4904-329
63. Ghali MGZ, Kim MJ. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyponatremia in an elderly lady with *Achromobacter xylosoxidans* pneumonia: Case report and insights into mechanism. *Medicine*. 2020;99(33):e20746. DOI: 10.1097/MD.00000000000020746
64. Kylat R, Bader M, Lopilato A, Thompson L. Aminophylline-associated hyponatremia in a premature infant. *Journal of Clinical Neonatology*. 2017;6(4):259. DOI:10.4103/jcn.jcn_1_17
65. Liberopoulos EN, Alexandridis GH, Christidis DS, Elisaf MS. SIADH and hyponatremia with theophylline. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2002;36(7-8):1180-2. DOI: 10.1345/aph.1A425
66. Marshall AW, Jakobovits AW, Morgan MY. Bromocriptine-associated hyponatremia in cirrhosis. *British Medical Journal*. 1982;285(6354):1534-5. DOI: 10.1136/bmj.285.6354.1534
67. Palevsky PM, Rendulic D, Diven WF. Maltose-induced hyponatremia. *Annals of Internal Medicine*. 1993;118(7):526-8. DOI: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00007
68. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018, 1400 p.
69. Chan TY. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging*. 1997;11(1):27-44. DOI:10.2165/00002512-199711010-00004
70. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Li PK. Risk factors for thiazide-induced hyponatremia. *Quarterly Journal of Medicine*. 2003;96(12):911-7. DOI: 10.1093/Quarterly Journal of Medicine/hcg157
71. Liu BA, Mittman N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Canadian Medical Association Journal*. 1996;155(5):519-27.
72. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia in relation to treatment with antidepressants: a survey of reports in the WorldHealthOrganizationdatabaseforspontaneousreporting of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy*. 1997;17(2):348-52.
73. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, Epstein FH. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1994;5(4):1106-11. DOI: 10.1681/ASN.V541106
74. Walker RM, Brown RS, Stoff JS. Role of renal prostaglandins during antidiuresis and water diuresis in man. *Kidney International*. 1982;21(2):365-70. DOI: 10.1038/ki.1982.31
75. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest*. 1993;103(2):601-6. DOI: 10.1378/chest.103.2.601
76. Fichman MP, Vorherr H, Kleeman CR, Telfer N. Diuretic-induced hyponatremia. *Annals of Internal Medicine*. 1971;75(6):853-63. DOI: 10.7326/0003-4819-75-6-853
77. Chakrapani M, Shenoy D, Pillai A. Seasonal variation in the incidence of hyponatremia. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2002;50(4):559-62.
78. Lin CH, Lu CH, Wang FJ, Tsai MH, Chang WN, Tsai NW, Lai SL, Tseng YL, Chuang YC. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy. *Clinical Neuropharmacology*. 2010;33(6):293-6. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181f80bd4
79. Chuang YF, Chiu YL, Hwang TJ, Chu TS. Delirium and multiple electrolyte abnormalities associated with high dose paroxetine exposure. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2006;60(5):642-3. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2006.01574.x
80. Kim YS, Kim DW, Jung KH, Lee ST, Kang BS, Byun JI, Yeom JS, Chu K, Lee SK. Frequency of and risk factors for oxcarbazepine-induced severe and symptomatic hyponatremia. *Seizure*. 2014;23(3):208-12. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.11.015

81. Salawu F, Danburam A. Hyponatraemia during low-dose carbamazepine therapy. *Annals of African Medicine*. 2007;6(4):207-8. DOI: 10.4103/1596-3519.55693

82. Holtschmidt-Täschner B, Soyka M. Hyponatremia-induced seizure during carbamazepine treatment. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2007;8(1):51-3. DOI: 10.1080/15622970600960157

83. Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology*. 2005;65(12):1976-8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000188819.45330.90

84. Byatt CM, Millard PH, Levin GE. Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1990;83(11):704-708. DOI: 10.1097/00132586-199106000-00030

85. Tazmini K, Ranhoff AH. Electrolyte outpatient clinic at a local hospital - experience from diagnostics, treatment and follow-up. *BioMed Central Health Services Research*. 2020;20(1):154. DOI: 10.1186/s12913-020-5022-0

86. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clinical Endocrinology*. 2007;66(3):367-372. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.02741.x

87. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *American Journal of Medicine*. 2006;119(71):e1-71.e8. DOI:10.1016/j.amjmed.2005.09.026

88. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(10 Suppl 1):1-42. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006

89. Reinhart WH, Piety NZ, Goede JS, Shevkopylas SS. Effect of osmolality on erythrocyte rheology and perfusion of an artificial microvascular network. *Microvascular Research*. 2015;(98):102-107. DOI:10.1016/j.mvr.2015.01.010

90. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1981;30(2):239-45. DOI: 10.1038/clpt.1981.154

91. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Аляутдинова ИА, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармацевтика*. 2020;(6):113-126.

92. Sterns R. Causes of hyponatremia in adults. Ссылка активна на 10.07.2021. Accessed July 10, 2021. <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-hypotonic-hyponatremia-in-adults/>

93. Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Internal Medicine Journal*. 2010;40(8):574-80. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2010.02217.x

94. Mount DB. The brain in hyponatremia: both culprit and victim. *Seminars in Nephrology*. 2009;29(3):196-215. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2009.03.021

95. Hwang KS, Kim GH. Thiazide-induced hyponatremia. *Electrolyte and Blood Pressure*. 2010;8(1):51-57. DOI:10.5049/EBP.2010.8.1.51

96. Mann SJ. The silent epidemic of thiazide-induced hyponatremia. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008;10(6):477-84. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.08126.x

97. Soiza RL, Cumming K, Clarke JM, Wood KM, Myint PK. Hyponatremia: Special Considerations in Older Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2014;3(3):944-58. DOI: 10.3390/jcm3030944

98. Krishnamurthy A, Bhattacharya S, Lathia T, Kantroo V, Kalra S, Dutta D. Anticancer Medications and Sodium Dysmetabolism. *European Endocrinology*. 2020;16(2):122-130. DOI: 10.17925/EE.2020.16.2.122

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 1125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова; адрес: Российская Федерация, 2119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; тел.: 8-903-169-6828; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0795-8225>.

Листратов Александр Иванович, ординатор 2 года кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 1125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1; тел.: +7(915)4122650; e-mail: a.peniker@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0401-1132>

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 1125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1; тел.: 8-906-0895581; e-mail: ak_info@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 1125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1; тел.: +7 (495) 680-05-99 доб. 900; +7 (499) 254-78-24; e-mail: dimasychev@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Author information

Olga D. Ostroumova, Dr.Med.Sci., Professor, head of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: Barrikadnaya str., 2/1, str. 1, Moscow, Russian Federation 125993; Professor. at Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Address: Trubetskaya str., 8, bld. 2, Moscow, Russian Federation, 119991; Phone:+7-903-169-6828; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Alexander I. Listratov, 1st year resident of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: Barrikadnaya str., 2/1, str. 1, Moscow, Russian Federation 125993; Phone:+7(915)4122650; e-mail: o.peniker@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0401-1132>

Aleksey I. Kochetkov, Cand.Med.Sci., Associate professor, Dept of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: Barrikadnaya str., 2/1, str. 1, Moscow, Russian Federation 125993; Phone +7-906-0895581; e-mail: ak_info@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Dmitry A. Sychev, Dr.Med.Sci., Professor, Corr. Member of RAS, Dept of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: Barrikadnaya str., 2/1, str. 1, Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +7 (495) 680-05-99 доб. 900; +7 (499) 254-78-24; e-mail: dimasychev@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Дата поступления 19.07.2021

Дата рецензирования 05.11.2021

Принята к печати 11.11.2021

Received 19 July 2021

Revision Received 05 November 2021

Accepted 11 November 2021