

Hiponatremia po zastosowaniu hydrochlorotiazidu – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Hyponatremia after the use of hydrochlorothiazide – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska¹, Katarzyna Grabańska-Martyńska²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Hiponatremia jako stężenie sodu w surowicy <135 mmol/l to jedno z najczęściej obserwowanych zaburzeń wodno-elektrolitowych w praktyce lekarskiej. Obserwowana jest wśród pacjentów oddziałów niezabiegowych i zabiegowych; wpływa na zwiększoną chorobowość, śmiertelność oraz na przedłużenie hospitalizacji, a częstość jej występowania rośnie z wiekiem. Hiponatremia towarzyszy najczęstszym chorobom przewlekłym - chorobom serca, chorobom nerek oraz cukrzycy, ale może być też indukowana lekami stosowanymi w ich terapii. Diuretyki tiazydowe stanowią jedną z najczęstszych przyczyn hiponatremii u osób starszych (TIH, thiazide-induced hyponatremia). **Material i metody.** Przedstawiamy przypadek 73-letniej pacjentki, u której po zastosowaniu hydrochlorotiazidu doszło do wystąpienia objawowej hiponatremii. **Wyniki.** Pacjentce odstawiono hydrochlorotiazyd oraz zmodyfikowano terapię hipotensyjną z poprawą kliniczną. **Wnioski.** Hiponatremia jest częstym działaniem niepożądanym leczenia tiazydami. Pacjenci w podeszłym wieku stanowią grupę wysokiego ryzyka wystąpienia hiponatremii, na co wpływa wiele czynników ryzyka związanych z fizjologią procesu starzenia, występującymi chorobami i stosowanymi w ich terapii lekami. Jej ryzyko można zmniejszyć poprzez uważne monitorowanie stężenia sodu w surowicy, poradnictwo dotyczące zagrożeń związanych z przyjmowaniem nadmiernych ilości płynów, a także stosowanie najmniejszej możliwej dawki diuretyku. *Geriatrics 2023;17:251-255. doi: 10.53139/G.20231730*

Słowa kluczowe: hiponatremia, hydrochlorotiazyd, populacja geriatryczna

Summary

Introduction. Hyponatremia, as a serum sodium concentration <135 mmol/l, is one of the most frequently observed fluid and electrolyte disturbances in medical practice. It is observed among patients of non-surgical and surgical wards; it results in increased morbidity, mortality, and prolonged hospitalization, and its incidence increases with age. Hyponatremia accompanies the most common chronic diseases - heart disease, kidney disease, and diabetes, but may also be induced by drugs used in their treatment. Thiazide diuretics are one of the most common causes of hyponatremia in older people (TIH). **Material and methods.** We present the case of a 73-year-old patient who developed symptomatic hyponatremia after taking hydrochlorothiazide. **Results.** The patient's hydrochlorothiazide was discontinued, and antihypertensive therapy was modified with clinical improvement. **Conclusions.** Hyponatremia is a common adverse effect of thiazide treatment. Elderly patients are at high risk of developing hyponatremia, which is influenced by many risk factors related to the physiology of the aging process, existing diseases, and drugs used in their treatment. Its risk can be reduced by carefully monitoring serum sodium levels, counseling about the risks of excessive fluid intake, and using the lowest possible diuretic dose. *Geriatrics 2023;17:251-255. doi: 10.53139/G.20231730*

Keywords: hyponatremia, hydrochlorothiazide, geriatric population

Wstęp

Hiponatremia jako stężenie sodu w surowicy <135 mmol/l to jedno z najczęściej obserwowanych zaburzeń wodno-elektrolitowych w praktyce lekarskiej - diagnozowane jest u 1/3 wszystkich pacjentów przebywających w izbach przyjęć lub na oddziałach szpitalnych, u około 15–20% chorych hospitalizowanych ze wskazań nagłych i nawet do 20% pacjentów w stanie krytycznym. Hiponatremia towarzyszy najczęstszym chorobom przewlekłym - chorobom serca, chorobom nerek oraz cukrzycy, ale może być też indukowana lekami stosowanymi w ich terapii. Hiponatremia jest obserwowana wśród pacjentów oddziałów niezabiegowych i zabiegowych; wpływa na zwiększoną chorobowość, śmiertelność oraz na przedłużenie hospitalizacji, a częstość jej występowania rośnie z wiekiem. W większości przypadków hiponatremia jest zaburzeniem gospodarki wodnej – następstwem względnego nadmiaru wody ustrojowej w stosunku do ustrojowych zasobów sodu. Najczęstszą przyczyną hiponatremii jest upośledzenie wydalania wolnej wody przez nerki w wyniku nieadekwatnie zwiększonego wydzielania wazopresyny pod wpływem bodźców nieosmotycznych.

Uwzględniając stężenie sodu dzieli się ją na:

- 1) łagodną – 130–134 mmol/l; jest zwykle bezobjawowa,
- 2) umiarkowaną – 125–129 mmol/l; mogą wystąpić: osłabienie, nudności, wymioty,
- 3) ciężką <125 mmol/l; pojawiają się: bóle głowy, nudności, wymioty, brak łaknienia i zaburzenia orientacji.

W praktyce stosuje się także podział hiponatremii ze względu na czas jej rozwijania się:

- 1) hiponatremia ostra – udokumentowany czas trwania <48 h,
- 2) hiponatremia przewlekła – udokumentowany czas trwania ≥48 h oraz każda hiponatremia o nieudokumentowanym czasie trwania, jeżeli dane kliniczne i informacje z wywiadu nie wskazują na hiponatremię ostrą.

Objawy hiponatremii zależą od nasilenia i szybkości zmniejszania się stężenia sodu w osoczu, osmolalności efektywnej osocza oraz od kierunku i wielkości zmian wolemii. W większości przypadków w powoli rozwijającej się hiponatremii łagodnej i umiarkowanej nie obserwuje się poważnych objawów ze strony OUN - mogą występować zaburzenia koncentracji, funkcji poznawczych i równowagi. Neurologiczne objawy hiponatremii zależą od stopnia i szybkości zmniejsza-

nia się stężenia sodu w osoczu, a w efekcie od zmian osmolalności osocza:

- 1) umiarkowanie ciężkie – nudności (bez wymiotów), splątanie, ból głowy,
- 2) ciężkie – wymioty, nadmierna senność, drgawki, śpiączka (≤8 pkt w skali Glasgow); objawy te są nieswoiste i mogą być spowodowane inną przyczyną.

Ostrą hiponatremię należy podejrzewać w następujących sytuacjach (gdy czas trwania hiponatremii nie jest udokumentowany): okres pooperacyjny (w tym po zabiegach urologicznych związanych z ciągłym płukaniem pęcherza moczowego roztworami bezelektrolitowymi), polidypsja, ciężki wysiłek fizyczny, rozpoczęcie leczenia diuretykami tiazydowymi, przygotowanie do kolonoskopii, leczenie dożylnie cyklofosfamidem, przyjmowanie pochodnych amfetaminy, rozpoczęcie leczenia wazopresyną. Objawami wskazującymi na odwodnienie i hipowolemię są suchość błon śluzowych, wiotkość skóry, hipotensja ortostatyczna lub stała, tachykardia, zmniejszenie diurezy [1-5].

Pacjenci w podeszłym wieku stanowią grupę wysokiego ryzyka wystąpienia hiponatremii, na co wpływa wiele czynników. Zmniejszająca się wraz z wiekiem szybkość filtracji kłębuszkowej zaburza wydalanie wody. Ponadto zmniejszone wytwarzanie wewnątrznerkowe prostaglandyn może również upośledzać ten proces w populacji geriatrycznej [6-9]. Mniejsze wydalanie wody z organizmu jest też wynikiem stosowania przez starszych pacjentów diety o niskiej zawartości soli oraz białka [6,9]. Zmniejszająca się z wiekiem ilość wody w organizmie może prowadzić do większych wahań stężenia sodu w surowicy [6,9]. W populacji geriatrycznej często występuje zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH, Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion) - starzeniu towarzyszy wzrost stężenia wazopresyny w osoczu [6-7,10-11]. Jest to też populacja chorych często stosująca leki obniżające stężenie sodu np. diuretyki, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz z stanami patologicznymi prowadzącymi do hiponatremii - np. cukrzyca, infekcje, niewydolność serca, choroby wątroby, nowotwory złośliwe, endokrynopatie [9,11-14].

Diuretyki tiazydowe stanowią jedną z najczęstszych przyczyn hiponatremii u osób starszych (TIH, thiazide-induced hyponatremia). To działanie niepożądane zwykle pojawia się w ciągu dwóch tygodni od rozpo-

częcia podawania leku, ale u podatnych pacjentów może wystąpić w dowolnym momencie leczenia i rozwinąć się bardzo szybko [7,9,15].

Opis przypadku

Pacjentka, lat 73, została skierowana do szpitala przez lekarza rodzinnego z powodu hiponatremii (w wykonanych ambulatoryjnie badaniach krwi stężenie Na – 118 mmol/l). Pacjentka zgłasza trwające od kilku dni osłabienie oraz zawroty głowy. Chora od miesiąca głównie leżąca. Około miesiąc przed hospitalizacją u pacjentki obserwowano wysokie wartości ciśnienia tętniczego, lekarz rodzinny włączył hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg/dobę. W wywiadzie choroba niedokrwienna serca, stan po zawale mięśnia sercowego STEMI leczony PCI LAD (seg. 7) z implantacją stentu BMS w 2009 roku, w 2016 roku PCI LAD prox. z implantacją stentu DES; nadciśnienie tętnicze, hiperurykemia, niedoczynność tarczycy – stan po częściowej strumektomii 30 lat temu, hiperlipidemia mieszana, cukrzyca typu 2, jaskra oraz choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych i biodrowych. Obecnie nie pali. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stwierdzono rytm serca niemierny ok. 82/min (dodatkowe pobudzenia), BP – 145/85 mmHg, osłuchowo nad polami płucnymi trzeszczenia u podstawy obu płuc oraz owłosienie na twarzy. Z odchyień w wykonanych badaniach laboratoryjnych stężenie Na w surowi krwi (119 mmol/l), podwyższone parametry zapalne, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oraz cechy zakażenia w badaniu ogólnym moczu. W trakcie hospitalizacji powoli wyrównywano niedobory elektrolitowe, zastosowano antybiotykoterapię zakażenia układu moczowego (w posiewie moczu *E. coli* $\geq 10^5$ CFU/ml) oraz rehabilitowano chorą. Przeprowadzono diagnostykę hormonalną oraz skonsultowano endokrynologicznie, nie stwierdzając nieprawidłowości. Na podstawie obrazu klinicznego, badań laboratoryjnych i pracownianych wysunięto podejrzenie działania niepożądanego hydrochlorotiazidu oraz zmodyfikowano terapię hipotensyjną z poprawą.

Omówienie

Hydrochlorotiazyd to diuretyk tiazydowy o średnio silnym działaniu, bezpośrednio hamujący zwrotny transport jonów sodowych w kanalikach dystalnych krętych, co w efekcie powoduje zwiększenie natriurezy i diurezy. Zwiększone wydalanie sodu skutkuje wydalaniem jonów potasu, na skutek zahamowania wymiany jonów sodu i potasu w kanalikach dystalnych.

Lek podobnie jak inne tiazydy zwiększa wchłanianie zwrotne wapnia i zmniejsza jego wydalanie z moczem oraz hamuje wydalanie kwasu moczowego, co może być przyczyną hiperurykemii. Zwiększa natomiast wydalanie jonów magnezowych, co może być przyczyną hipomagnezemii. Ponieważ hydrochlorotiazyd może zaburzać równowagę elektrolitową pacjentów w czasie leczenia należy dokładnie kontrolować, szczególnie tych, którzy otrzymują parenteralnie płyny lub u których występują uporczywe wymioty. Należy zwracać uwagę na objawy wskazujące na zaburzenia równowagi elektrolitowej: suchość w ustach, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój ruchowy, drgawki, dezorientacja, bóle i skurcze mięśni, nużliwość mięśni, niedociśnienie, oliguria, tachykardia, nudności i wymioty.

Podobnie jak inne tiazydy lek obniża ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Sugeruje się, że mechanizm tego działania polega nie tylko na zmniejszeniu objętości płynów pozakomórkowych, ale również na bezpośrednim działaniu na naczynia i zmniejszeniu oporu obwodowego. Zmniejszenie stężenia sodu w ścianach naczyń krwionośnych zmniejsza ich wrażliwość na endogenne aminy katecholowe [16-17].

Częstość występowania hiponatremii indukowanej tiazydami nie została jednoznacznie określona, ponieważ w opublikowanych badaniach uczestniczyli pacjenci, u których występowały dodatkowe czynniki ryzyka niskiego stężenia sodu w surowicy [6,9]. Czynniki ryzyka hiponatremii związanej ze stosowaniem tiazydów u osób w starszym wieku to: niskie wyjściowe poziomy sodu, wiele chorób współistniejących (>5), niska masa ciała, zwiększone przyjmowanie płynów, jednoczesne przyjmowanie innych leków (które zmniejszają wydalanie wolnej wody), podstawowe choroby psychiczne związane z polidypsją, płeć żeńska, cukrzyca typu 2, hipokaliemia, wiek (powyżej 70 lat związany z czterokrotnym zwiększeniem ryzyka hiponatremii) [9,15]. Ryzyko hiponatremii wywołanej tiazydem jest różnicowane płciowo, ze zwiększonym ryzykiem u kobiet. Chociaż różnice płciowe są mniej istotne u kobiet po menopauzie (spadek estrogenów), utrzymuje się jednak zwiększone ryzyko hiponatremii, co jest prawdopodobnie wynikiem zmniejszonej masy ciała, a tym samym zmniejszoną ilością całkowitej wody w organizmie. Ponadto kobiety prawdopodobnie, aby skompensować działanie diuretyku, wypijają więcej płynów niż mężczyźni i w rezultacie rozwija się u nich większa hiponatremia z rozcieńczenia. Wiele kobiet jest

ponadto zachęcanych do spożywania dużych ilości płynów w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń układu moczowego. U kobiet obserwuje się także bardziej nasilone objawy hiponatremii niż u mężczyzn, przy podobnym stężeniu sodu w surowicy, co może wyjaśniać częstsze w tej grupie rozpoznawanie hiponatremii. Kobiety mogą być również bardziej wrażliwe na następstwa hiponatremii, np. gdy w jej przebiegu rozwija się encefalopatia, ryzyko zgonu lub trwałego uszkodzenia mózgu u kobiet jest większe niż u mężczyzn [8,15,18].

Hiponatremia wywołwana przez tiazidy występuje, gdy spożycie wolnej wody jest większe niż ilość wody, która może zostać wydalona przez nerki. U osób, u których wydalanie wolnej wody jest umiarkowane upośledzone, tiazyd wywołuje hiponatremię, jeżeli spożycie płynów jest nadmierne. U osób z poważniejszym upośledzeniem wydalania wolnej wody hiponatremia może wystąpić nawet w przypadku spożywania zwykłych ilości płynów. U pacjentów z hipowolemią dochodzi do stymulacji hormonu antydiuretycznego (ADH – antidiuretic hormone), który przyczynia się do zmniejszenia wydalania wolnej wody. Natomiast u osób z prawidłową lub zwiększoną wolemią wydzielanie ADH jest zwykle zahamowane i nie przyczynia się do omawianych mechanizmów. Tiazidy blokują współtransport jonów chlorkowych i sodowych w cewce krętej II rzędu. W rezultacie wydalanie sodu nasila się, natomiast wydalanie wolnej wody jest zmniejszone [18].

Hiponatremia spowodowana hydrochlorothiazidem przebiega najczęściej łagodnie i bezobjawowo. Rzadko występuje ciężka hiponatremia (stężenie sodu w surowicy mniejsze niż 120 mmol/l). U pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia i schorzeniami wątroby może wystąpić hiponatremia (podczas upałów), na którą narażeni są szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, kobiety z niską masą ciała, osoby stosujące dietę niskosodową i przyjmujące doustnie mało płynów i elektrolitów. Wyżej wymienione osoby powinny ograniczać podaż płynów do około 500 ml na dobę i odstawić

lek moczopędny. W hiponatremii zagrażającej życiu nie należy podawać chlorku sodu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia chlorkiem sodu ciężkiej, objawowej hiponatremii. Zaleca się wyrównanie stężenia sodu w surowicy podczas pierwszych 24 godzin leczenia o nie więcej niż 20 mEq/l. Szybkie doprowadzenie do normonatremii lub hipernatremii może być przyczyną uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Podsumowanie

Hiponatremia jest częstym działaniem niepożądanym leczenia tiazydami. Pacjenci w podeszłym wieku stanowią grupę wysokiego ryzyka wystąpienia hiponatremii, na co wpływa wiele czynników ryzyka związanych z fizjologią procesu starzenia, występującymi chorobami i stosowanymi w ich terapii lekami. Objawy kliniczne łagodnej hiponatremii nie są charakterystyczne i mogą w wielu przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w wieku podeszłym, być mylnie klasyfikowane jako objawy związane ze starością lub uszkodzeniem OUN w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Jej ryzyko można zmniejszyć poprzez uważne monitorowanie stężenia sodu w surowicy, poradnictwo dotyczące zagrożeń związanych z przyjmowaniem nadmiernych ilości płynów, a także stosowanie najmniejszej możliwej dawki diuretyku.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Marii Magdaleny 14; 61-848 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. <https://podyplomie.pl/medycyna/34045,hiponatremia-leczyc-dozylnie-czy-doustnie-zwiekszac-podaz-soli-czy-ograniczac-podaz-wody>.
2. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.19.1.3.1>.
3. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Hyponatraemia Guideline Development Group. Hyponatraemia diagnosis and treatment clinical practice guidelines. *Nefrologia*. 2017;37(4):370-80.
4. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia - presentations and management. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(3):263-9.
5. Szymańska J. Hiponatremia – polekowe działanie niepożądane u osób starszych. *Farm Pol*, 2019, 75(2): 103-8.
6. Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, et al. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging* 2017;12:1957-65.
7. Soiza R.L., Talbot H.S.C.: Management of hyponatraemia in older people: old threats and new opportunities. *Ther Adv Drug Saf*. 2011,2(1):9-17.

8. Palmer BF, Clegg DJ. Altered Prostaglandin Signaling as a Cause of Thiazide-Induced Hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2018, 71(6):769-71.
9. Liasas G., Filippatos T.D., Elisaf M.S.: Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *J Geriatr Cardiol* 2016, 13: 175–82.
10. Stelmach E, Hołownia O, Słotwiński M, et al. Hiponatremia in the practice of a psychiatrist. Part 1: SIADH syndrome and drug-induced hyponatraemia. *Curr Probl Psychiatr.* 2017, 18(2): 120–37.
11. Shepshelovich D, Schechter A, Calvarysky B, et al. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. *Br J Clin Pharmacol.* 2017, 83: 1801-7.
12. Ware JS, Wain LV, Channavajjhala SK, et al. Phenotypic and pharmacogenetic evaluation of patients with thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Invest.* 2017;127(9):3367-74.
13. Mannesse CK, Vondeling AM, van Marum RJ, et al. Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2013, 12: 165–73.
14. Correia L, Ferreira R, Correia I, et al. Severe hyponatremia in older patients at admission in an internal medicine department. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014, 59: 642–7.
15. Palmer BF, Clegg DJ. Thiazide-Associated Hyponatremia: a major dilemma affecting treatment. *Am J Nephrol.* 2017, 45: 417–9.
16. www.urpl.gov.pl.
17. Khenhrani RR, Nnodebe I, Rawat A, et al. Comparison of the Effectiveness and Safety of Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide in Patients With Hypertension: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2023;15(4):e38184.
18. <https://podyplomie.pl/medycyna/10675,hiponatremia-wywolywana-przez-tiazidy>.