

Hiponatremia związana z farmakoterapią u pacjentów geriatrycznych – od diuretyków po leki psychiatryczne

Pharmacotherapy related hyponatremia in geriatric patients – from diuretics to psychiatric drugs

Jakub Skowron, Hubert Ćwikliński, Małgorzata Stompór

Katedra Medycyny Rodzinnej i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Streszczenie

Hiponatremia jest najczęściej spotykanym zaburzeniem elektrolitowym u pacjentów w starszym wieku, dotyka około 5% populacji po 60 r.ż. i aż 35% leczonych szpitalnie. Osoby starsze cechuje zmniejszona zdolność wydalania wolnej wody, obniżona filtracja kłębuszkowa oraz większa wrażliwość na działanie wazopresyny. Celem pracy jest omówienie mechanizmów i częstości hiponatremii indukowanej farmakoterapią u pacjentów w wieku starszym. W pracy omówiono najczęstsze przyczyny hiponatremii polekowej u seniorów i przedstawiono aktualne zasady leczenia tego zaburzenia w populacji geriatrycznej. Najczęstszą przyczyną hiponatremii jest stosowanie diuretyków tiazydowych. Znaczny udział jako przyczyna hiponatremii mają leki psychiatryczne – przede wszystkim SSRI i SNRI. Ryzyko zwiększają także niektóre leki przeciwpsychotyczne i przeciwdrgawkowe, a poza nimi: tramadol, inhibitory pompy protonowej oraz desmopresyna. Prawdźowa diagnostyka hiponatremii jest kluczowa dla właściwego postępowania terapeutycznego. Leczenie musi być ukierunkowane na usunięcie czynnika wywołującego oraz racjonalizację farmakoterapii. Zrozumienie mechanizmów powstawania hiponatremii oraz znajomość leków o najwyższym potencjale ryzyka jest ważna dla bezpiecznego leczenia osób starszych. (Gerontol Pol 2026; 34; 140-148) doi: 10.53139/GP.20263414

Słowa kluczowe: diuretyki, farmakoterapia, hiponatremia, senior

Abstract

Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in older adults, affecting about 5% of people over 60 and up to 35% of hospitalized patients. Aging reduces the ability to excrete free water, lowers glomerular filtration, and increases sensitivity to vasopressin. This paper discusses the mechanisms and prevalence of drug induced hyponatremia in the elderly, highlighting the most frequent iatrogenic causes and current treatment guidelines. Thiazide diuretics are the leading pharmacological cause, followed by psychiatric medications—especially SSRIs and SNRIs. The risk also rises with certain antipsychotics, anticonvulsants, tramadol, proton pump inhibitors, and desmopressin. Accurate diagnosis is essential for proper management, which should focus on removing the causative factor and optimizing pharmacotherapy. Understanding the mechanisms of hyponatremia and recognizing high risk medications is crucial for ensuring safe treatment in geriatric patients. (Gerontol Pol 2026; 34; 140-148) doi: 10.53139/GP.20263414

Keywords: diuretics, pharmacotherapy, hyponatremia, elderly patients

Wstęp

Hiponatremia definiowana jest jako obniżenie stężenia sodu w surowicy krwi poniżej 135mmol/l. Jest to najczęstsze zaburzenie elektrolitowe spotykane w praktyce klinicznej. Obserwujemy ją u 15-30% pacjentów w warunkach szpitalnych, głównie na oddziałach intensywnej terapii. W patogenezie hiponatremii bierze między innymi udział wazopresyna, która działając na receptory V2 powoduje ich aktywację i pobudzenie cykazy

adenylnowej, która katalizuje przemianę adenozyntri-fosforanu (ATP) w cykliczny adenozyntri-fosforan (cAMP). To z kolei prowadzi do translokacji akwaporyny typu 2 (AQP2) do błony komórkowej. W konsekwencji zwiększa się zwrotne wchłanianie wolnej wody w nerkach, dochodzi do rozcieńczenia osocza, spadku stężenia sodu w surowicy oraz zniesienie pragnienia [1].

W analizie danych z oddziałów ratunkowych w Stanach Zjednoczonych, obejmującej 3784 pacjentów w wieku starszym, hiponatremię stwierdzono u 4,4% chorych. Pa-

cjenci prezentowali każdą z 3 postaci nasilenia hiponatremii: łagodną (stężenie sodu w surowicy 130-134 mmol/l), umiarkowaną (125-129 mmol/l) i ciężką (<125mmol/l), która wystąpiła u około jednej trzeciej pacjentów z hiponatremią [2]. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez Fratangelo i współautorów wykazano, że częstość występowania hiponatremii wynosi od 7,5 do 11% wśród osób starszych mieszkających w społeczności, natomiast wśród pensjonariuszy domów opieki może wystąpić nawet u 53% [3].

Ostra hiponatremia cechuje się wystąpieniem objawów przed upływem 48h. Pojawiają się one, gdy stężenie sodu wynosi poniżej 125 mmol/l. Mogą wystąpić drgawki, zaburzenia świadomości oraz śpiączka, stan, który w krótkim czasie może doprowadzić do śmierci chorego. Ciężkie postaci hiponatremii: ($\text{Na} < 125 \text{ mmol/l}$) są obserwowane u około 1–4% hospitalizowanych pacjentów [2]. Przeglądy literatury dotyczące hiponatremii u osób starszych wskazują, że wraz z wiekiem wzrasta zarówno częstość występowania tego zaburzenia, jak i ryzyko jego cięższych postaci wymagających hospitalizacji [4]. Przewlekłą hiponatremię rozpoznaje się, gdy rozwija się w ciągu >48 godzin [2,39]. W tym czasie mózg adaptuje się do obniżonego stężenia sodu poprzez utratę osmoli organicznych z komórek nerwowych. Proces ten zmniejsza napływ wody do komórek i redukuje ryzyko obrzęku mózgu. Łagodna hiponatremia charakteryzuje się nudnościami, wymiotami i utratą apetytu.

Hiponatremia u seniorów jest to częsty problem, może objawiać się częstymi upadkami i zaburzeniami chodu [1]. W Izraelu przeprowadzono retrospektywne badanie kohortowe obejmujące 864 pacjentów ≥ 65 lat hospitalizowanych z powodu złamania biodra i operowanych w latach 2017-2020. Hiponatremię miało 107 osób (12,4%), częściej kobiety. Śmiertelność u osób z rozpoznaną hiponatremią wynosiła 64% w porównaniu z osobami z prawidłowym poziomem sodu- 34% [5].

Jakkolwiek dokładne ustalenie przyczyny hiponatremii nie zawsze jest możliwe, to dane z piśmiennictwa wskazują na częste występowanie u osób starszych hiponatremii polekowej. Jun i współautorzy ustalili, że osoby starsze ze stwierdzoną hiponatremią w 77% przypadków przyjmowały leki mogące być przyczyną tego zaburzenia elektrolitowego [6]. W niniejszej pracy wartości stężenia sodu podawano w mmol/l. Dla jonów jednowartościowych, takich jak sód, wartości wyrażone w mmol/l i mEq/l są liczbowo równoważne.

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest omówienie mechanizmów i częstości hiponatremii indukowanej farmakoterapią

u pacjentów w wieku podeszłym, z uwzględnieniem zmian fizjologicznych sprzyjających zaburzeniom gospodarki sodowej. Przedstawione zostaną również aktualne zasady leczenia tego zaburzenia w populacji geriatrycznej.

Zmiany fizjologiczne w wieku starszym zwiększające ryzyko hiponatremii

Wiek jest silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka hiponatremii. U seniorów dochodzi do upośledzenia wydalania wody, co jest związane ze spadkiem współczynnika filtracji kłębuszkowej. Ponadto dochodzi do zmniejszonej produkcji prostaglandyn rozszerzających tętniczki doprowadzające, co przyczynia się do spadku przepływu nerkowego i obniżenia współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*). U osób w starszym wieku częściej występuje zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego, a także cukrzyca, niewydolność serca, choroby wątroby, oraz endokrynopatie, które mogą prowadzić do hiponatremii. W przypadku znacznej hiperglikemii osmolalność surowicy wzrasta, prowadząc do przesunięcia osmotycznego wody z wnętrza komórek (hiponatremia rzekoma), ale niekontrolowana cukrzyca i glikozuria może również indukować diurezę osmotyczną i rzeczywistą utratę sodu z moczem. Dodatkowo wiele osób starszych stosuje dietę niskosodową, najczęściej z powodu współistniejącego nadciśnienia tętniczego.

Płeć żeńska, niski wskaźnik masy ciała, niskie stężenie sodu na początku leczenia, a także polipragmazja może nasilać hiponatremię [6]. Ponadto wykazano, że wzrost temperatur środowiskowych, szczególnie gdy temperatura przekracza 20°C wiąże się ze zwiększoną częstością występowania hiponatremii. Osoby starsze są szczególnie podatne na hiponatremię indukowaną wysoką temperaturą ze względu na osłabione odczuwanie pragnienia oraz zaburzoną regulację gospodarki wodno-elektrolitowej, co w konsekwencji prowadzi do odwodnienia [7]. Ravichandran i współautorzy podkreślili, że wraz z wiekiem zmienia się nie tylko częstość występowania hiponatremii, ale również jej charakter. Najważniejsze wyniki analizy przedstawiono w tabeli I i II [8].

Tabela I. Średnie stężenie sodu w zależności od wieku pacjentów

Table I. Average serum sodium levels by age group

Wiek [lata]	Średnie stężenie sodu [mmol/l]
70-75	133,82
76-80	128,4
>80	119,17

Tabela II. Klasyfikacja hiponatremii u pacjentów starszych w zależności od stężenia sodu i wieku.

Table II. Classification of hyponatremia in older patients based on sodium levels and age

Kategoria hiponatremii	A-ciężka	B-umiarkowana	C-lagodna	D-normonatremia
Stężenie sodu [mmol/l]	<125	125-130	131-135	136-145
Wiek [lata]	79,57 ± 4,01	77,76 ± 3,6	75,32 ± 7,7	74,27 ± 7,15
% osób	16,76	24,25	44,6	14,39
ISAR	6 ± 0,0	4,79 ± 0,66	2,74 ± 0,48	1,22 ± 0,41

ISAR (Identification of Seniors At Risk) – skala przesiewowa stosowana u pacjentów ≥ 65 roku życia w celu identyfikacji osób zagrożonych pogorszeniem stanu zdrowia, rehospitalizacją lub utratą samodzielności. Wynik ≥ 2 punktów wskazuje na zwiększone ryzyko powikłań.

Hiponatremia w momencie przyjęcia do szpitala wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością w trakcie pobytu w szpitalu i zwiększoną częstością hospitalizacji w ciągu następnego roku u osób starszych. Przeprowadzono dwuletnie prospektywne badanie kohortowe pacjentów przyjętych do oddziału chorób wewnętrznych szpitala w Heraklionie (Grecja). Wykazano, że 14,3% starszych osób z hiponatremią zmarło w trakcie hospitalizacji lub w ciągu 12 miesięcy od przyjęcia, natomiast 10,5% wymagało ponownej hospitalizacji w ciągu następnego roku [9].

Najpoważniejszym powikłaniem hiponatremii jest encefalopatia hiponatremiczna — stan, który może prowadzić do śmierci lub nieodwracalnego uszkodzenia mózgu. Innym poważnym powikłaniem zbyt szybkiej korekcy przewlekłej hiponatremii jest demielinizacja mostu. Jest ona najczęściej opisywana u pacjentów z ciężką i przewlekłą hiponatremią. Wśród 22000 pacjentów z hiponatremią w badaniu wielokohortowym, szybka korekta, definiowana jako wzrost stężenia sodu o ponad 8 mmol/l w ciągu 24 godzin, wystąpiła u 17,7% pacjentów. Zespół demielinizacji osmotycznej stwierdzono u 12 pacjentów. Śmiertelność szpitalna była wysoka, zwłaszcza u pacjentów z wolną korekcją i wynosiła 9,2% w porównaniu z szybką – 5,1%. To nie oznacza, że szybka korekta była bezpieczniejsza, wyższa śmiertelność w grupie z wolną korekcją wynikała z cięższego stanu ogólnego [10].

Diuretyki jako przyczyna hiponatremii u osób starszych

Diuretyki tiazydowe

Diuretyki są częstą przyczyną hiponatremii u osób starszych i jedną z najczęstszych przyczyn ciężkiej hiponatremii. Szacuje się, że diuretyki tiazydowe odpowiadają za około 20-30% polekowej hiponatremii u osób starszych [6,11]. Poprzez blokadę kotransportera sodowo-chlorkowego w korowym odcinku kanalikula dalszego hamują transport elektrolitów i podnoszą osmolalność moczu, co zmniejsza klirens wolnej wody. Ponadto sty-

mulują uwalnianie hormonu antydiuretycznego. Oprócz tego hamują filtrację kłębuszkową i zwiększają frakcję proksymalnej reabsorpcji wody. Badania, które przeprowadzono w Izraelu wykazały, że w ciągu 6 godzin od zażycia pojedynczej tabletki hydrochlorotiazydu wystąpił spadek stężenia sodu w surowicy o 5,5 mmol/l i przyrost masy ciała. Udowodniono, że hiponatremia związana z przyjmowaniem tiazydów częściej dotyczy starszych kobiet o małej masie ciała, którym przepisano te leki w celu leczenia nadciśnienia tętniczego [11].

Liang i współautorzy porównując działanie poszczególnych diuretyków tiazydowych wykazali różnice w częstości występowania zaburzeń elektrolitowych. W porównaniu z hydrochlorotiazydem indapamid rzadziej powoduje hiponatremię [12]. Objawy hiponatremii obejmują najczęściej złe samopoczucie, zawroty głowy oraz wymioty.

W Bostonie (USA) przeprowadzono retrospektywne badanie kohortowe obejmujące 2613 pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Spośród 220 pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe u 66 osób (30%) rozwinęła się hiponatremia. Wyniki badania wykazały, że ryzyko wystąpienia hiponatremii było wyższe u pacjentów stosujących tiazydy w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi tych leków. Wykazano również, że ryzyko to może być wyższe w przypadku stosowania chlortalidonu niż hydrochlorotiazydu [13].

Diuretyki pętlowe

Kolejną grupą leków, które powodują hiponatremię są diuretyki pętlowe. Powodują one znacznie rzadziej hiponatremię niż diuretyki tiazydowe. W badaniu obejmującym pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca wykazano, że zaburzenie to rozwijało się u około 6% chorych stosujących diuretyki pętlowe, a ryzyko jej wystąpienia wzrastało wraz z zaawansowaniem niewydolności serca oraz stosowaniem wyższych dawek tych leków [14]. Hiponatremia spowodowana stosowaniem diuretyków pętlowych częściej występuje u osób, które przyjmują je z powodu niewydolności serca niż z powodu nadciśnienia.

Diuretyki pętlowe hamują kontransporter sodowo-potasowo-chlorkowy w części grubej ramienia wstępującego pętli Henlego i poprzez to zmniejszają osmolalność rdzenia nerki, hamują zarówno zagęszczanie, jak i rozcieńczanie moczu. Mają krótki czas działania, powodują czasowe zwiększenie wydalania jonów sodu, potasu i chloru. Prawdopodobieństwo długotrwałego niedoboru elektrolitów jest mniejsze w przypadku stosowania diuretyków pętlowych niż tiazydów. Hiponatremia będąca konsekwencją przyjmowania diuretyków pętlowych rozwija po znacznie dłuższym okresie stosowania niż tiazydów, kiedy może wystąpić już w kilka dni od rozpoczęcia stosowania leku [11].

Diuretyki oszczędzające potas

Diuretyki oszczędzające potas obejmują antagonistów receptora aldosteronowego — spironolakton i eplerenon oraz leki bezpośrednio blokujące kanały ENaC (*Epithelial Sodium Channel*), takie jak triamteren i amilorid. Spironolakton i eplerenon działają poprzez blokowanie receptora mineralokortykoidowego, co pośrednio zmniejsza aktywność kanałów ENaC i resorpcję sodu w kanalikule zbiorczym, natomiast triamteren i amilorid bezpośrednio hamują kanały ENaC w błonie luminalnej komórek głównych kanalikula zbiorczego, ograniczając wchłanianie sodu w końcowym odcinku nefronu. Diuretyki oszczędzające potas mogą prowadzić do rozwoju hiponatremii, jednak ryzyko to jest zwykle mniejsze niż w przypadku diuretyków tiazydowych. Istotnie wzrasta ono podczas terapii skojarzonej, szczególnie z diuretykami tiazydowymi lub pętlowymi.

W badaniu obejmującym pacjentów z niewydolnością serca wykazano, że ryzyko hiponatremii wzrastało szczególnie u pacjentów stosujących wyższe dawki spironolaktonu w porównaniu do niższych. Niekorzystnie wypadało również stosowanie połączeń diuretyków — szczególnie spironolaktonu z furosemidem (zwłaszcza, gdy oba leki stosowano w wysokich dawkach) w porównaniu do spironolaktonu stosowanego z hydrochlorotiazidem [14,15].

Leki psychotropowe jako przyczyna hiponatremii u osób starszych

Leki przeciwdepresyjne

Hiponatremia w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych jest częstym, ale rzadko diagnozowanym działaniem niepożądanym [16]. Badania przeprowadzone wśród pacjentów przyjmujących SSRI- inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny w Szwecji sugerują, że istnieje silny związek pomiędzy leczeniem SSRI, a głę-

boką hiponatremią, szczególnie wśród kobiet powyżej 65 roku życia [17]. Może rozwijać się bardzo powoli z objawami takimi, jak polidypsja, osłabienie, ból głowy i anoreksja, ale może też mieć poważne konsekwencje, takie jak drgawki, majaczenie i prowadzić do śmierci [16]. U pacjentów leczonych SSRI największe ryzyko rozwoju hiponatremii obserwuje się w ciągu pierwszych 2–4 tygodni leczenia [18].

Badacze sugerują wiele mechanizmów poprzez które leki przeciwdepresyjne mogą powodować hiponatremię. Z badań na zwierzętach wynika, że zwiększony poziom serotoniny może prowadzić do nadmiernej aktywacji 5-HT 2 receptorów, prowadząc do spadku poziomu dopaminy. Zwiększa to wydzielanie wazopresyny (ADH, hormon antydiuretyczny) i prowadzi do zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) [16]. Inne możliwe mechanizmy to nasilenie działania ADH w kanalikule zbiorczym, zmiany w komórkach osmoreceptorowych i interakcję z innymi lekami poprzez hamowanie cytochromu P450 2D6 [16].

W badaniu przeprowadzonym w ramach All of Us Research Program analizowano związek pomiędzy stosowaniem najczęściej przepisywanych leków przeciwdepresyjnych a ryzykiem wystąpienia hiponatremii. Wykazano, że zwiększone ryzyko tego powikłania obserwowano między innymi podczas stosowania escitalopramu (SSRI, selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny), wenlafaksyny (SNRI, inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny), fluoksetyny (SSRI) oraz sertraliny (SSRI), natomiast najniższe ryzyko odnotowano w przypadku bupropionu, inhibitora wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy-(NDRI) oraz paroksetyny (SSRI). W badaniu ustalono też, że jednoczesne stosowanie diuretyków i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) z lekami z grupy SSRI zwiększa ryzyko wystąpienia hiponatremii [19]. Metaanaliza opublikowana w 2024 roku, obejmująca 17 439 pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi także wykazała, że częstość występowania hiponatremii różni się pomiędzy poszczególnymi klasami tych leków. Najwyższe ryzyko obserwowano w przypadku SNRI (7,44%), nieco niższe dla SSRI (5,59%) oraz TLPD (trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych – 2,66%). Najrzadziej hiponatremię stwierdzano podczas stosowania leku należącego do grupy leków NaSSA (noradrenergiczne i specyficzne serotonergiczne leki przeciwdepresyjne) – mirtazapiny (1,02%) oraz trazodonu (0,89%) z grupy SARI (antagoniści i inhibitory wychwyty serotoniny) [20]. Ciekawe jest, że nawet niewielkie dawki leków mogą powodować to groźne powikłanie- opisano 14 przypadków SIADH wywołanych przez escitalopram i stwierdzono, że lek może powo-

dować hiponatremię nawet w najmniejszych dawkach – 5mg. W niektórych przypadkach normalizacja stężenia sodu po odstawieniu leków może być opóźniona, a czasem nawet niemożliwa [21]. Mechanizm ten wiąże się z utrzymującą się aktywacją osi serotoninerгіcznej i przedłużonym wydzielaniem wazopresyny, co prowadzi do SIADH nawet po zaprzestaniu terapii. Mimo, że niektóre badania wskazują na porównywalne lub nawet wyższe ryzyko hiponatremii w przypadku leków z grupy SNRI, w praktyce klinicznej zaburzenie to najczęściej obserwuje się u pacjentów stosujących SSRI. Wynika to przede wszystkim z faktu, że selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny są najczęściej przepisywanymi lekami przeciwdepresyjnymi, szczególnie w populacji osób w wieku podeszłym [21]. Jednoczesne stosowanie SSRI i diuretyków tiazydowych znacząco zwiększa ryzyko hiponatremii. W badaniu populacyjnym hiponatremia występowała u 13,0% pacjentów stosujących oba leki, w porównaniu z 9,0% dla SSRI i 10,4% dla tiazydów stosowanych oddzielnie [22].

W przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz inhibitorów monoaminooksydazy ocena ich potencjału do wywoływania hiponatremii jest utrudniona. Objawy działań niepożądanych tych leków, w tym zaburzeń rytmu serca czy hipotonii ortostatycznej, mogą być niespecyficzne (zawroty głowy, omdlenia) i częściowo nakładać się na objawy hiponatremii, co utrudnia jednoznaczną interpretację danych klinicznych [23].

Leki przeciwpsychotyczne

Obniżone stężenie sodu może powodować objawy przypominające te występujące w zaburzeniach psychicznych, przez co rozpoznanie hiponatremii przy stosowaniu tych leków może być trudne. Mechanizm wywoływania hiponatremii przez te leki jest niejasny. Badania wskazują, że leki te stymulują uwalnianie ADH w mózgu, ale też mogą zwiększać aktywność tego hormonu w nerkach.

Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji mają dwukrotnie większe ryzyko wywołania hiponatremii niż leki drugiej generacji [24,25]. Pinkhasov A i wsp wskazują, że leki pierwszej generacji zwiększają ryzyko hiponatremii o 112% względem populacji ogólnej oraz o około 30–60% względem drugiej generacji [25]. Hiponatremię obserwowano także u osób przyjmujących takie substancje jak risperidon, olanzapina i kłozapina, należące do leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji [24,25].

W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie wśród 5808 osób przyjmujących neuroleptyki wykazano, że

przyjmowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych wiąże się z niewielkim wzrostem 30-dniowego ryzyka hospitalizacji z powodu hiponatremii, w porównaniu z osobami, którym ich nie przepisywano. Stwierdzono, że wzrost ryzyka hiponatremii jest w przypadku tych leków mniejszy, niż w przypadku stosowania SSRI i SNRI [26].

Leki przeciwdrgawkowe

Leki przeciwdrgawkowe mają szerokie zastosowanie i oprócz padaczki są stosowane nie tylko w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, ale również w neuralgii nerwu trójdzielnego i innego typu bólach neuropatycznych [27].

Wykazano, że karbamazepina i okskarbazepina stymulują receptory V2 niezależnie od wazopresyny [24]. Leki te najczęściej pośród leków przeciwdrgawkowych wywołują hiponatremię jako działanie niepożądane. Jest ona znacznie częściej obserwowana u starszych kobiet [27].

Kolejnym lekiem powodującym hiponatremię jest kwas walproinowy. W analizie danych z bazy VigiBase obejmującej około 19 358 zgłoszeń działań niepożądanych związanych z walproinianem zidentyfikowano 242 zgłoszenia hiponatremii [28].

W retrospektywnym badaniu obejmującym 450 pacjentów leczonych gabapentyną, 12,9% pacjentów miało hiponatremię podczas leczenia. Hiponatremia była częstsza u osób starszych, szczególnie z chorobami współistniejącymi [29]. Także pregabalina jest lekiem często stosowanym u pacjentów w wieku starszym, jednak statystycznie rzadko prowadzi do rozwoju hiponatremii. W populacyjnym badaniu obejmującym 14 000 pacjentów hospitalizowanych z powodu hiponatremii wykazano, że pregabalina odpowiadała jedynie za około 0,3–0,4% przypadków tego zaburzenia [30].

Inne leki wywołujące hiponatremię u osób starszych

Tramadol jest słabym opioidem stosowanym w leczeniu bólu od umiarkowanego do silnego. Mechanizm hiponatremii indukowanej tramadolem nie jest dokładnie poznany. Uważa się, że lek nasila wydzielanie wazopresyny poprzez wpływ na układ serotoninerгіczny i noradrenergiczny, co może prowadzić do rozwoju SIADH. Dodatkowo tramadol może zwiększać pragnienie oraz podaż wolnej wody, nasilając rozcieńczenie osocza [31,32]. Kanadyjskie badanie przeprowadzone na 332 880 pacjentach wskazuje, że stosowanie tego leku zwiększa ryzyko hiponatremii wymagającej hospitalizacji. Wykazano też, że stosowanie tramadolu

wiąże się z 2-krotnie wyższym ryzykiem hiponatremii, niż w przypadku stosowania kodeiny [31]. W dużym badaniu kohortowym 19 149 pacjentów leczonych tramadolem hiponatremia wystąpiła u 8,4%. Badanie dotyczyło populacji dorosłych, z czego około 39% stanowili pacjenci powyżej 65 roku życia [32].

Kotrimoksazol, będący połączeniem trimetoprimu i sulfametoksazolu, może prowadzić do rozwoju hiponatremii. Mechanizm tego działania związany jest głównie z trimetoprimem, który wykazuje podobieństwo strukturalne i czynnościowe do amiloridu. Poprzez blokowanie kanałów ENaC (*epithelial sodium channel*) w dystalnych odcinkach nefronu zmniejsza on zwrotne wchłanianie sodu, co może prowadzić do hiponatremii oraz hiperkaliemii. W badaniu obejmującym 76 osób przyjmujących ponad 8 mg/kg/dobę, aż u 72 % pacjentów wystąpiła hiponatremia [33].

Linezolid to silny antybiotyk stosowany w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych bakteriami Gram-dodatnimi. Badanie obejmujące 450 pacjentów przyjmujących dożylnie wankomycynę lub linezolid wskazuje, że ryzyko hiponatremii wywołanej linezolidem jest 3,7-razy większe, niż w przypadku pacjentów przyjmujących wankomycynę. W tym samym badaniu wykazano, że hiponatremia wystąpiła u 5,4-5,5% pacjentów leczonych wankomycyną i u 16,5-17,8% pacjentów leczonych linezolidem [34].

Kolejnym lekiem o udokumentowanym potencjale wywoływania hiponatremii, szczególnie podczas stosowania dużych dawek jest cyklofosfamid. Mechanizm obejmuje zarówno zwiększone wydzielanie wazopresyny, jak i bezpośrednie wzmacnianie działania ADH w kanalik zbiorczym. Hiponatremia może rozwinąć się nawet w ciągu kilkunastu godzin od podania leku i bywa obserwowana częściej u osób starszych oraz pacjentów z chorobami nowotworowymi [35].

Inhibitory pompy protonowej to leki hamujące wydzielanie jonów wodorowych do światła żołądka. Są one powszechnie stosowane w chorobie refluksowej przełyku oraz w profilaktyce i leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. W przypadku leczenia omeprazolem i esomeprazolem wykazano, że największe ryzyko hiponatremii występuje w pierwszym tygodniu przyjmowania tych leków i z każdym kolejnym tygodniem maleje. Szczególnie narażeni są pacjenci z wielochorobowością. Leki te powodują zwiększone wydzielanie ADH i prowadzą do hiponatremii, rzadziej mogą powodować ostre cewkowe uszkodzenie nerek i utratę sodu przez nerki [36].

ACE powodują hiponatremię poprzez zmniejszenie wydzielania aldosteronu i zmniejszenie reabsorpcji sodu

w kanalikach nerkowych, co prowadzi do zwiększonej utraty sodu z moczem [37].

Metformina może powodować hiponatremię głównie poprzez mechanizm SIADH. W badaniu populacyjnym stwierdzono, że lek ten odpowiada za <1% przypadków hiponatremii [38].

Desmopresyna to syntetyczny analog wazopresyny. Jest ona stosowana w leczeniu moczówki prostej pochodzenia ośrodkowego, a także w leczeniu objawowym nykturii u seniorów. Hiponatremia wynika z mechanizmu działania tego leku, a szczególnie narażone są osoby starsze, osoby z wielochorobowością, polipragmazją i przyjmujące donosową postać desmopresyny [39].

Glikokortykosteroidy długotrwale stosowane także mogą być przyczyną hiponatremii. Wynika to głównie z zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Obniżenie poziomu kortyzolu, prowadzi do zwiększonego wydzielania ADH [40].

Leczenie hiponatremii

Niezależnie od rodzaju hiponatremii pacjenci z ciężkimi objawami takimi jak niewydolność krążeniowo-oddechowa lub drgawki wymagają pilnego leczenia. Postępowanie doraźne może obejmować intubację, tlenoterapię, wsparcie wentylacji oraz terapię przeciwdrgawkową.

Wytyczne europejskie zalecają, aby hiponatremię z ciężkimi objawami oraz hiponatremię z umiarkowaniem ciężkimi objawami (wymioty, splątanie) u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju powikłań zagrażających życiu leczyć zwiększając stężenie sodu o 5mmol/l w ciągu pierwszych 6h leczenia. W ciężkiej objawowej hiponatremii zaleca się podanie 3% roztworu chlorku sodu w bolusie 150ml do żyły obwodowej lub centralnej w ciągu 20 minut. W razie utrzymywania się objawów bolus można powtórzyć maksymalnie dwukrotnie, dążąc do zwiększenia stężenia sodu w surowicy o około 5 mmol/l, a nie do jego pełnej normalizacji. Stężenie sodu należy oznaczać po każdym bolusie, a następnie ściśle monitorować w ciągu pierwszych 24 godzin, aby uniknąć zbyt szybkiej korekcji.

Nie należy przekraczać wzrostu stężenia sodu o 10 mmol/l w ciągu pierwszych 24 godzin i 18 mmol/l w ciągu pierwszych 48 godzin w przypadku niskiego ryzyka demielinizacji osmotycznej, natomiast w przypadku wysokiego ryzyka demielinizacji osmotycznej maksymalny wzrost nie powinien przekraczać 8 mmol/l w ciągu okresu 24 godzin [2].

U pacjentów z objawami wskazującymi na zagrażający życiu obrzęk mózgu należy podawać 3% NaCl

z szybkością około 2 ml/kg/h, co spowoduje wzrost stężenia sodu w surowicy o około 2 mmol/l/h.

W ostrej hiponatremii mózg nie zdążył się przystosować do niskiego stężenia sodu, dlatego szybsza korekcja jest bezpieczniejsza. W przewlekłej hiponatremii mózg adaptuje się do obniżonej osmolalności poprzez utratę elektrolitów i osmotów organicznych. Zbyt szybka korekcja stężenia sodu może w takiej sytuacji prowadzić do zespołu demielinizacji osmotycznej, dlatego leczenie wymaga ostrożnej, kontrolowanej korekcji natremii [39]. Hiponatremia dotyka około 5% dorosłych i 35% pacjentów hospitalizowanych. Leczenie większości pacjentów powinno polegać na leczeniu choroby podstawowej. Ważne jest, aby rozpoznać czy występuje hiponatremia hipowolemiczna, euwolemiczna czy hiperwolemiczna [2].

W leczeniu hiponatremii hipowolemicznej do uzupełnienia objętości pozajelitowej stosuje się np. izotoniczny roztwór soli fizjologicznej lub inny roztwór krystaloidu. Do leczenia doustnego można stosować tabletki chlorku sodu.

W hiponatremii euwolemicznej należy ograniczyć podaż płynów, zwiększyć spożycie substancji takich jak chlorek sodu, białko, zastosować preparaty moczniaka lub waptany. Doustne lub dojelitowe podawanie moczniaka zwiększa stężenie sodu poprzez promowanie diurezy. Waptany są antagonistami receptorów wazopresyny i poprzez ich blokowanie w kanalik zbiorczym zwiększają wydalanie wolnej wody, co prowadzi do wzrostu stężenia sodu w surowicy. Ze względu jednak na wysokie koszty terapii oraz ograniczoną dostępność kliniczną, leki te są stosowane rzadko i głównie w wybranych przypadkach pacjentów z SIADH.

Leczenie hiponatremii hiperwolemicznej u osób z marskością wątroby i ciężką hiponatremią polega na odstawieniu leków moczopędnych i przeciwnadciśnieniowych. Ponadto należy rozważyć podanie albumin oraz soli fizjologicznej hipertonicznej. Należy też zwiększyć stężenie potasu o ile to możliwe.

U osób z niewydolnością serca należy ograniczyć podaż płynów i zmodyfikować przyjmowane leki w taki sposób, aby pacjent pozostał wydolny hemodynamicznie [2].

W hiponatremiach wywołanych stosowaniem leków zaleca się odstawienie leku będącego przyczyną hiponatremii. W leczeniu hiponatremii wywołanej tiazydami zaleca się też ograniczenie podaży wody oraz uzupełnienie zapasów także innych niż sód elektrolitów w tym magnezu i potasu. U pacjentów bez objawów klinicznych ograniczenie podaży wody i odpowiednia dieta zapewniają poprawę. U osób, u których wystąpiły łagodne objawy, należy podawać doustnie roztwór chlorku sodu

w taki sposób, żeby uniknąć gwałtownego wzrostu stężenia sodu w surowicy.

U osób starszych o niskim wzroście oraz osób regularnie spożywających duże ilości płynów, wkrótce po rozpoczęciu stosowania diuretyków pętlowych należy wykonać pomiar stężenia elektrolitów w surowicy. U pacjentów bez obrzęków leczenie jest podobne do leczenia hiponatremii indukowanej tiazydami. Należy jednak unikać przerwania stosowania diuretyków pętlowych w przypadku wystąpienia hiponatremii u pacjentów z niewydolnością serca lub innymi stanami powodującymi obrzęki. U tych pacjentów kluczowe jest wywołanie ujemnego bilansu wodno-elektrolitowego, a diuretyki pętlowe zwiększają wydalanie wody. Leczenie obejmuje też ograniczenie spożycia wody, a czasami włączenie inhibitorów konwertazy angiotensyny [11].

Podsumowanie

Hiponatremia związana z farmakoterapią stanowi jedno z najczęstszych powikłań leczenia u pacjentów w wieku podeszłym. Jej występowanie jest konsekwencją zarówno fizjologicznych zmian starzenia – obejmujących upośledzoną zdolność zagęszczania i rozcieńczania moczu, zwiększoną wrażliwość na działanie wazopresyny, wielochorobowość i polifarmakoterapię – jak i stosowania szerokiego spektrum leków zaburzających gospodarkę wodno-elektrolitową. Diuretyki, zwłaszcza tiazydowe, pozostają najczęstszą przyczyną polekowej hiponatremii, jednak coraz większą rolę przypisuje się także lekom psychiatrycznym, które poprzez indukcję SIADH istotnie przyczyniają się do jej rozwoju u seniorów. Wśród innych leków należy pamiętać o ACEI, metforminie i inhibitorach pompy protonowej.

Prawidłowa diagnostyka hiponatremii – obejmująca ocenę osmolalności, stanu objętościowego oraz różnicowanie z SIADH – jest kluczowa dla właściwego postępowania terapeutycznego. Leczenie musi być zawsze zindywidualizowane i ukierunkowane na usunięcie czynnika wywołującego, racjonalizację farmakoterapii oraz stopniową, bezpieczną korekcję zaburzeń elektrolitowych. W zależności od nasilenia objawów stosuje się ograniczenie płynów, modyfikację leków, roztwory hipertoniczne lub w wybranych przypadkach, leki blokujące działanie wazopresyny. U osób starszych hiponatremia najczęściej wynika z zaburzeń gospodarki wodnej, a nie z bezwzględnego niedoboru sodu, jednak jej mechanizm może być różny i zależy m.in. od stanu nawodnienia, chorób współistniejących oraz stosowanych leków. Z tego względu leczenie powinno być dostosowane do przyczyny hiponatremii. W przypadku euwole-

micznej hiponatremii, zwłaszcza SIAD, podstawą postępowania bywa ograniczenie podaży płynów, przy jednoczesnym zapewnieniu odpowiedniej podaży soli i białka.

Zrozumienie mechanizmów powstawania hiponatremii polekowej oraz znajomość leków o najwyższym potencjale ryzyka ma fundamentalne znaczenie dla bezpiecznego leczenia osób starszych. Świadome prowa-

dzenie farmakoterapii wraz z regularną oceną stężenia sodu stanowi podstawę skutecznej profilaktyki, minimalizacji powikłań oraz poprawy jakości życia pacjentów geriatrycznych.

Konflikt interesów/ Conflict of interest

Brak/ None

Piśmiennictwo/References

1. Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. *Indian J Endocr Metab.* 2014;18:760.
2. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. *JAMA.* 2022;328:280.
3. Fratangelo L, Nguyen S, D'Amelio P. Hyponatremia and aging-related diseases: key player or innocent bystander? A systematic review. *Syst Rev.* 2023;12:84.
4. Monnerat S, Christ-Crain M, Refardt J. Hyponatraemia in ageing. *Nat Rev Endocrinol.* 2025;21:564–579.
5. Yonai Y, Ben Natan M, Steinfeld Y, Berkovich Y. Combined Effect of Seasonality and Hyponatremia on the Occurrence of Hip Fractures Among Older Adults. *JOIO.* 2022;56:856-861.
6. Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *CIA.* 2017;Volume 12:1957–1965.
7. Refardt J. Special considerations of hyponatremia in the elderly patient. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2026;40:102040.
8. Tb R, Ka AS, V.M. V, Js K, Prasath N. Hyponatremia and Identification of Seniors at Risk (ISAR) Score in Geriatric Patients: An Analytical Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2023.
9. Ioannou P, Panagiotakis S, Tsagkaraki E, Tsioutis C, Fragkiadakis K, Gikas A, Filippatos TD. Increased Mortality in Elderly Patients Admitted with Hyponatremia: A Prospective Cohort Study. *JCM.* 2021;10:3059.
10. Ayus JC, Moritz ML. Hyponatremia Treatment Guidelines – Have They Gone Too Far? *NEJM Evidence.* 2023.
11. Spital A. Diuretic-Induced Hyponatremia. *Am J Nephrol.* 1999;19(4):447-52.
12. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cellular Molecular Medi.* 2017;21:2634-2642.
13. Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of Thiazide-induced Hyponatremia in Patients with Hypertension. *The American Journal of Medicine.* 2011;124:1064-72.
14. Velat I, Bušić Ž, Jurić Paić M, Čulić V. Furosemide and spironolactone doses and hyponatremia in patients with heart failure. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21:57.
15. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2014;15:605-21.
16. Mazhar F, Pozzi M, Gentili M, Scatigna M, Clementi E, Radice S, Carnovale C. Association of Hyponatraemia and Antidepressant Drugs: A Pharmacovigilance-Pharmacodynamic Assessment Through an Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *CNS Drugs.* 2019;33:581-92.
17. Issa I. The association of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine with profound hyponatremia. *Eur J Endocrinol.* 2025;193(1):179-188.
18. Jacob S, Spinier SA. Hyponatremia Associated with Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Older Adults. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1618-22.
19. Mo H, Channa Y, Ferrara TM, Waxse BJ, Schlueter DJ, Tran TC, Awan AH, Goleva SB, Williams A, Babbar A, et al. Hyponatremia Associated with the Use of Common Antidepressants in the All of Us Research Program. *Clin Pharma and Therapeutics.* 2025;117:534-43.
20. Gheysens T, Van Den Eede F, De Picker L. The risk of antidepressant-induced hyponatremia: A meta-analysis of antidepressant classes and compounds. *Eur Psychiatr.* 2024;67:e20.

21. Kacperczyk J, Perdyan A, Stompór M. Drug-Resistant Hyponatremia after Escitalopram Intake: A Series of Two Case Reports. *Ann Geriatr Med Res.* 2021;25:217-21.
22. Matsuura T, Tawfik AG, Ben-Umeh KC, Hansten PD, Malone DC. Evaluation of hyponatremia among older adults exposed to selective serotonin reuptake inhibitors and thiazide diuretics. *Pharmacotherapy.* 2025;45:169-76.
23. Rochoy M, Zakhem-Stachera C, Béné J, Berkhout C, Gautier S. Antidépresseurs et hyponatrémie : revue de littérature et analyse cas/non-cas dans la base nationale de pharmacovigilance française. *Thérapies.* 2018;73:389-98.
24. Mannheimer B, Lindh JD, Fahlén CB, Issa I, Falhammar H, Skov J. Drug-induced hyponatremia in clinical care. *European Journal of Internal Medicine.* 2025;137:11-20.
25. Pinkhasov A, Xiong G, Bourgeois JA, Heinrich TW, Huang H, Coriolan S, Annamalai A, Mangal JP, Frankel S, Lang M, et al. Management of SIADH-related hyponatremia due to psychotropic medications – An expert consensus from the Association of Medicine and Psychiatry. *Journal of Psychosomatic Research.* 2021;151:110654.
26. Gandhi S, McArthur E, Reiss JP, Mamdani MM, Hackam DG, Weir MA, Garg AX. Atypical Antipsychotic Medications and Hyponatremia in Older Adults: A Population-Based Cohort Study. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:111.
27. Druschky K, Bleich S, Grohmann R, Engel RR, Kleimann A, Stübner S, Greil W, Toto S. Use and safety of antiepileptic drugs in psychiatric inpatients—data from the AMSP study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;268:191-208.
28. Beers E, Van Puijenbroek EP, Bartelink IH, Van Der Linden CMJ, Jansen PAF. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) or Hyponatraemia Associated with Valproic Acid: Four Case Reports from the Netherlands and a Case/Non-Case Analysis of Vigibase. *Drug Safety.* 2010;33:47-55.
29. Das G, Mohanty R. Gabapentin induced hyponatremia. *CME Journal Geriatric Medicine.* 2025 ;17(5):65-70.
30. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Farmand S, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Differences in associations of antiepileptic drugs and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Seizure.* 2018;59:28–33.
31. Fournier J-P, Yin H, Nessim SJ, Montastruc J-L, Azoulay L. Tramadol for Noncancer Pain and the Risk of Hyponatremia. *The American Journal of Medicine.* 2015;128:418-425.e5.
32. Lee YJ, Kim J, Han Y, Hwang K, Choi B, Oh TR, Kim IY, Rhee H. Risk of Hyponatremia after Tramadol/Acetaminophen Single-Pill Combination Therapy: A Real-World Study Based on the OMOP-CDM Database. *Drugs R D.* 2023;23:289-96.
33. Tsapepas D, Chiles M, Babayev R, Rao MK, Jaitly M, Salerno D, Mohan S. Incidence of Hyponatremia with High-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole Exposure. *The American Journal of Medicine.* 2016;129:1322–1328.
34. Tanaka R, Morinaga Y, Iwao M, Tatsuta R, Hashimoto T, Hiramatsu K, Itoh H. Comparison of Incidence of Hyponatremia between Linezolid and Vancomycin by Propensity Score Matching Analysis. *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* 2023;46:1365-70.
35. Capinha M, Lavrador M, Liberato J, Pinheiro A, Aveiro A, Figueiredo IV, Castel-Branco M. Drug-Induced Hyponatremia: Insights into Pharmacological Mechanisms and Clinical Practice Management. *JCM.* 2025;14:6584.
36. Issa I, Skov J, Falhammar H, Calissendorff J, Lindh JD, Mannheimer B. Time-dependent association between omeprazole and esomeprazole and hospitalization due to hyponatremia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79:71-7.
37. Das S, Bandyopadhyay S, Ramasamy A, Prabhu VV, Pachiappan S. A case of losartan-induced severe hyponatremia. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics.* 2015;6:219-21.
38. Falhammar H, Skov J, Calissendorff J, Lindh JD, Mannheimer B. Inverse association between glucose-lowering medications and severe hyponatremia: a Swedish population-based case-control study. *Endocrine.* 2020;67:579-86.
39. Chin X, Teo SW, Lim ST, Ng YH, Han HC, Yap F. Desmopressin therapy in children and adults: pharmacological considerations and clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78:907-17.
40. Kheetan M, Ogu I, Shapiro JI, Khitan ZJ. Acute and Chronic Hyponatremia. *Front Med.* 2021;8:693738.