

## هایپوناترمی ناشی از داروها

دکتر سیمین دشتی خویدکی

دکتر سمیه نصیری پور، دکتر حسین خلیلی

گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

و قوس‌های اُتورت نیز به تغییرات حجم پاسخ می‌دهند اما نسبت به اسمورسپتورها حساسیت کمتری دارند. حتی تغییرات اندک به کوچکی یک درصد در اسمولالیتته سرم، ترشح و آزادسازی ADH را تحت تأثیر قرار می‌دهد. وقتی ADH آزاد می‌شود نفوذپذیری آب در لوله‌های جمع‌کننده ادرار و توبول دیستال افزایش می‌یابد و منجر به افزایش باز جذب آب می‌گردد.

سندروم ترشح نامناسب هورمون ضدادراری (SIADH) به وسیله آزادسازی پایدار ADH در غیاب محرک یا به وسیله تقویت اثر ADH در کلیه‌ها مشخص می‌شود. در این سندروم، ترشح مداوم ADH علی‌رغم اسمولالیتته سرمی پایدار و

هایپوناترمی به سطح سدیم سرمی کمتر از  $130 \text{ mmol/L}$  اطلاق می‌شود و یکی از شایع‌ترین اختلالات الکترولیتی در بیماران بستری در بیمارستان می‌باشد. هورمون آنتی‌مدر (ADH) که آرژنین‌وازوپرسین نیز نامیده می‌شود در هیپوتالاموس سنتز و در قسمت خلفی غده هیپوفیز ذخیره و در پاسخ به افزایش غلظت سدیم سرمی آزاد می‌شود و منجر به احتباس آب می‌گردد. وقتی اسمولالیتته سرم به بیشتر از  $280 \text{ mosm/kg}$  می‌رسد، ترشح ADH افزایش می‌یابد. اسمورسپتورها در هیپوتالاموس ترشح ADH را در پاسخ به تغییرات اسمولالیتته تنظیم می‌کند. بارورسپتورها در دهلیز چپ و کاروتید

۱۱۵ باشد. این علائم عبارتند از: لتارژی، عدم درک موقعیت زمان و مکان (disorientation) آژیتاسیون، دپرسیون وسایکوز.

#### □ علائم شدید

وقتی سطح سدیم سرمی به کمتر از  $115\text{mEq/L}$  می‌رسد. این علائم عبارتند از: تشنج، کوما، ایست تنفسی و مرگ.

از آنجایی که این علائم اغلب غیراختصاصی می‌باشند، تشخیص براساس یافته‌های آزمایشگاهی و رد سایر علل هایپوناترمی مثل نارسایی آدرنال، هایپوتیروئیدی و نارسایی کلیوی صورت می‌گیرد.

در یافته‌های آزمایشگاهی بیماران دارای اسمولالیتیه پایین پلاسمایی، اسمولالیتیه بالای ادراری (کمتر از  $100\text{mOsm/kg}$  و در اغلب موارد بیشتر از  $300\text{mOsm/kg}$ )، سدیم ادراری بیشتر  $40\text{mEq/L}$  و اسید اوریک پایین می‌باشند. کراتینین پلاسمای، تعادل اسید و باز، غلظت پتاسیم و آزمون‌های عملکرد تیروئیدی و آدرنال در محدوده طبیعی می‌باشند. بیشتر موارد SIADH ناشی از دارو هایپوناترمی بدون علامت یا همراه با علائم خفیفی بوده و اغلب تشخیص داده نمی‌شود. اگرچه ۶ مورد مرگ ناشی از هایپوناترمی ناشی از اکستازی (NMDA) گزارش شده است. همچنین SIADH ناشی از سیکلوفسفامید و کاربامازپین با مرگ و میر بالایی همراه است.

#### ■ هایپوناترمی ایجاد شده به وسیله داروها

جدول (۱) علل و مکانیسم هایپوناترمی ناشی از دارو را نشان می‌دهد.

افزایش حجم خارج سلولی وجود دارد.

افزایش فعالیت ADH توانایی کلیه برای رقیق‌سازی ادرار را مختل کرده و منجر به کاهش ترشح آب و کاهش حجم ادرار می‌گردد. چنانچه حجم مایعات مصرفی در شرایط افزایش فعالیت ADH کاهش نیابد، هایپوتونسیته و هایپوناترمی رخ خواهد داد. بیماران با SIADH در نهایت یوولمیک خواهند بود، زیرا آب اضافی در نهایت در سایر مایعات بدن توزیع خواهد شد.

علل SIADH در عدم حضور نارسایی آدرنال یا هایپوتیروئیدی شامل بدخیمی‌ها (کارسینوما لنفوما، سارکوما)، اختلالات ریوی (پنومونی آسم)، اختلالات سیستم عصبی مرکزی (مننژیت استروک، ضربه به سر)، جراحی‌های بزرگ (مثل جراحی شکم، قفسه سینه، ترانس اسفنوییدال هیپوفیز) تجویز هورمون (واژوپرسین، دسموپرسین اکسی توکسین)، عفونت HIV، ارث و تعدادی از داروها می‌باشد.

#### ■ علائم و نشانه‌ها

علائم SIADH بسته به میزان هایپوتونسیته دارد و به سه دسته خفیف، متوسط و شدید تقسیم می‌شود:

#### □ علائم خفیف

وقتی سطح سدیم سرمی بین  $125-130\text{mEq/L}$  باشد. این علائم عبارتند از: تهوع، سردرد، میالژی خستگی، کاهش اشتها، گیجی و کاهش رفلکس تاندون عمقی.

#### □ علائم متوسط

وقتی سطح سدیم سرمی بین  $130\text{mEq/L}$  -

**جدول ۱ - علل اصلی و مکانیسم‌های ایجاد هایپوناترمی ناشی از داروها**

Drugs affecting sodium and water homeostasis  
Diuretics  
Thiazides  
Indapamide  
Amiloride  
Loop diuretics  
Drugs affecting water homeostasis  
Increased hypothalamic production of ADH  
Antidepressants  
Tricyclic antidepressants (amitryptiline, protriptyline, desipramine)  
Selective serotonin reuptake inhibitors  
Monoamine oxidase inhibitors  
Antipsychotic drugs  
Phenothiazines (thioridazine, trifluoperazine)  
Butyrophenones (haloperidol)  
Antiepileptic drugs  
Carbamazepine, oxcarbazepine, sodium valproate  
Anticancer agents  
Vinca alkaloids (vincristine, vinblastine)  
Platinum compounds (cisplatin, carboplatin)  
Alkylating agents (intravenous cyclophosphamide, melphalan, ifosfamide)  
Miscellaneous (methotrexate, interferon \_and \_ , levamisole, pentostatin, monoclonal antibodies)  
Opiates  
Potentiation of ADH effect  
Antiepileptic drugs  
Carbamazepine, lamotrigine  
Antidiabetic drugs  
Chlorpropamide, tolbutamide  
Anticancer agents  
Alkylating agents (intravenous cyclophosphamide)  
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs  
Reset osmostat  
Antidepressants  
Venlafaxine  
Antiepileptic drugs  
Carbamazepine  
Abbreviation: ADH, antidiuretic hormone.

دیستال عمل کرده و با تغلیظ ادراری و تقویت اثر ADH برای احتباس آب که یک نقش حیاتی در ایجاد هایپوناترمی دارد، سبب ایجاد هایپوناترمی می‌گردند.

هایپوناترمی همچنین به دنبال تجویز هیدروکلروتیازید، ایندپامید و آمیلوراید ایجاد می‌شود. ترکیب هیدروکلروتیازید و آمیلوراید خطر هایپوناترمی را افزایش می‌دهد. این افزایش احتمالاً به وسیله اثر اضافی آمیلوراید بر توبول جمع‌کننده و افزایش دفع سدیم می‌باشد. اثرات تیازیدها نیز عمدتاً به روی توبول دیستال می‌باشد. بنابراین داروهای ترکیبی از دست دادن ادراری سدیم را افزایش می‌دهد.

به علاوه آمیلوراید سبب احتباس پتاسیم شده و هایپوناترمی ناشی از تیازید را در نتیجه احتباس پتاسیم به وسیله تعویض آن با سدیم در لوله دیستال تشدید می‌کند. بنابراین، کاهش سدیم علت اصلی

داروهایی که به صورت نادر هایپوناترمی ایجاد می‌کنند در جدول (۲) ذکر گردیده‌اند.

## ■ داروهایی که بر هموستاز آب و سدیم اثر می‌گذارند

### □ درمان با مدرها

مدرها از شایع‌ترین داروهای ایجادکننده هایپوناترمی با شیوع تقریبی ۱۱ درصد می‌باشند. هایپوناترمی ایجاد شده به وسیله مدر اغلب توسط مدرهای تیازیدی ایجاد می‌گردد. مدرهای لوپ به وسیله مهار باز جذب سدیم کلراید در قسمت ضخیم صعودی قوس هنله، اسمولاریته اینترستیشیوم مدولا را کاهش می‌دهد. در نتیجه، مدرهای لوپ به ندرت همراه با هایپوناترمی می‌باشند، زیرا آن‌ها هر دو مکانیسم غلیظ و رقیق‌سازی کلیوی را مختل می‌کنند. مدرهای تیازیدی منحصراً در توبول‌های

جدول ۲ - داروهایی که به صورت نادر هایپوناترمی ایجاد می‌کنند.

|   |
|---|
| Antihypertensive agents   |
| Angiotensin-converting enzyme inhibitors  |
| Amlodipine  |
| Immune globulin (intravenous)   |
| 3,4-thylenedioxymethylamphetamine (ecstasy)                                     |
| Antibiotics   |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin, cefoperazone/sulbactam, rifabutin |
| Antiarrhythmic  |
| Amiodarone, lorainide, propafenone  |
| Theophylline  |
| Proton pump inhibitors  |
| Bromocriptine   |
| Terlipressin  |
| Duloxetine  |
| Fluorescein angiography   |
| Bupropion   |
| Hyponatremia Due to Drug Treatment  |

هایپوناترمی ایجاد شده به وسیله ترکیب آمیلوراید - تیازید می‌باشد.

علی‌رغم مطالعات متعدد، مکانیسم پاتوفیزیولوژیک هایپوناترمی ایجاد شده به وسیله مدرها نامشخص است. در بین مکانیسم‌های مطرح شده، مهمترین آن‌ها به شرح زیر می‌باشد.

■ از دست دادن کلیوی یون‌های موثر مثل سدیم و پتاسیم

■ کاهش حجم ناشی از مدرها که منجر به تحریک ترشح ADH می‌شود.

■ حضور همزمان هایپوکالمی منجر به تعویض کاتیون ترانس سلولار شده که در آن پتاسیم سلول را تحریک کرده و در نتیجه، سدیم به منظور حفظ تعادل الکتریکی خنثی به داخل سلول شیفیت پیدا می‌کند.

■ مهار مستقیم تغلیظ ادراری به وسیله حذف باز جذب مجدد سدیم کلراید در توبول‌های کلیوی

■ تحریک تشنگی

■ تخلیه منیزیم

■ ترشح بیش از حد ADH

به علاوه هایپوناترمی شدید حاد اغلب به‌عنوان یک واکنش ایدیوسنکراتیک مشاهده می‌شود.

عوامل خطر هایپوناترمی ناشی از مدرها عبارتند از: مصرف بیش از حد مایعات، سن بالا، جنس مونث، افراد با توده بدنی کمتر

به‌طور کلی، مدرها با دو مکانیسم سبب ایجاد هایپوناترمی می‌گردند، یکی از طریق تخلیه حجم خارج سلولی و دیگری از طریق تحریک ترشح ADH.

سطح سرمی اسید اوریک تعیین‌کننده مکانیسم

هایپوناترمی می‌باشد. بیماران با سطح سرمی اسید اوریک کمتر از  $4\text{mg/dL}$  (کمتر از  $238\mu\text{mol/l}$ ) از طریق تحریک ترشح ADH سبب ایجاد هایپوناترمی شده اما در بیماران با سطح اسیداوریک  $4\text{mg/dL}$  و بالاتر از طریق تخلیه حجم خارج سلولی سبب ایجاد هایپوناترمی می‌گردد.

تشخیص این دو نوع مکانیسم در درمان بیمار کمک‌کننده است. در بیمارانی که هایپوناترمی در اثر تخلیه حجم ایجاد شده محلول نرمال سالین با یا بدون پتاسیم کلراید به منظور اصلاح هایپوولمی و هایپوکالمی چنانچه وجود داشته تجویز می‌شود. اما در بیماران با شرایط SIADH که همراه با هایپوناترمی شدید علامت دار است درمان عبارت است از: تجویز محلول سدیم کلراید ۳ درصد همراه با محدودیت مصرف مایعات.

تشخیص هایپوناترمی ناشی از مدر براساس سابقه مصرف و بر طرف شدن هایپوناترمی پس از قطع مدر می‌باشد. اگرچه ممکن است اصلاح هایپوناترمی یک تا دو هفته طول بکشد.

### ■ داروهایی که هموستاز آب را تحت تأثیر قرار می‌دهند

به جز مدرها، داروهای متعدد دیگری که ظرفیت تغلیظ کلیوی را مختل کرده منجر به هایپوناترمی می‌گردند (جدول ۱).

داروها به طرق زیر هموستاز آب را تحت تأثیر قرار دهند:

افزایش ترشح مرکزی ADH، تقویت اثر ADH درونزاد در مدولای کلیه، بنابراین، آستانه ترشح

ADH را کاهش می‌دهند.

مهمترین داروهایی که با این مکانیسم‌ها منجر به هایپوناترمی می‌گردد، در زیر آورده شده است.

□ **داروهایی که از طریق مرکزی ترشح ADH را افزایش می‌دهند**

#### ■ داروهای روانپزشکی

این داروها شامل داروهای ضدافسردگی (ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای یا TCAs) و مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین (SSRIs)، داروهای آنتی سایکوتیک (فئوتیازین‌ها و بوتیروفنون‌ها) می‌باشند.

مکانیسمی که در این داروها منجر به هایپوناترمی می‌شود، به نظر می‌رسد که از طریق SIADH باشد. اگرچه باید تأیید شود که سطح سرمی سدیم پایین در بیماران سایکوتیک و افسرده ممکن است اثر مستقیم این داروها نباشد.

میزان شیوع هایپوناترمی ناشی از داروهای SSRI ۵ تا ۳۲ درصد می‌باشد. در بیشتر موارد هایپوناترمی اغلب طی ۱۳ روز نخست شروع درمان رخ می‌دهد. اما می‌تواند طی ۳ تا ۱۲۰ روز پس از مصرف نیز حادث گردد. چنانچه داروهای SSRI همزمان با سایر ضدافسردگی‌ها مصرف شوند هایپوناترمی اغلب طی هفته نخست و چنانچه همزمان با ضدسایکوزها مصرف شوند اغلب بروز این عارضه طولانی‌تر خواهد بود. برطرف شدن هایپوناترمی اغلب طی دو هفته بعد از قطع دارو رخ می‌دهد. سن بالا، جنس مونث، هایپرکالمی، سدیم سرمی پایه پایین، استفاده همزمان با مدرها و توده بدنی پایین از مهمترین عوامل خطر ایجاد هایپوناترمی ناشی از داروهای SSRI هستند.

در افراد با سابقه قبلی هایپوناترمی ناشی از یک SSRI، حساسیت متقاطع با سایر SSRI وجود دارد. در صورت استفاده مجدد از SSRI باید سطح سرمی سدیم در شروع درمان و سپس هر یک تا دو هفته ارزیابی شود.

#### ■ داروهای ضد تشنج

کاربامازپین از طریق افزایش رها سازی ADH از نوروهیپوفیز سبب ایجاد هایپوناترمی می‌گردد. شیوع هایپوناترمی ناشی از کاربامازپین، ۴/۸ درصد تا ۴۱/۵ درصد بسته به جمعیت بیماران مورد مطالعه می‌باشد. این اختلال الکترولیتی به ویژه در بیماران سالمند یا افرادی که همزمان سایر داروهای ایجادکننده هایپوناترمی به ویژه مدرها را مصرف می‌کنند، مشاهده می‌شود.

اثرات هایپوناترمی ناشی از کاربامازپین با دوز سطح سرمی کاربامازپین و سطح سرمی پایین‌تر سدیم در آغاز درمان ارتباط دارد.

اکس کاربامازپین آنالوگ کاربامازپین می‌باشد که مسمومیت با آن کمتر از کاربامازپین است اما شیوع و همچنین شدت هایپوناترمی در بیمارانی که با اکس کاربامازپین درمان می‌شوند، بیشتر از کاربامازپین است. والپروئیک اسید نیز احتمالاً در نتیجه SIADH می‌تواند منجر به هایپوناترمی شود.

#### ■ داروهای ضد سرطان

وین کریستین و به میزان کمتر وین بلاستین سبب ایجاد هایپوناترمی می‌شوند. این داروها تنظیم اسمورسپتور طبیعی ترشح ADH را از طریق اثرات سمی خود بر نوروهیپوفیز هیپوتالاموس تغییر می‌دهند. نوروباتی محیطی ناشی از آلکالوئیدها

وینکا ممکن است نتیجه اثر غیر مستقیم SIADH باشد.

هایپوناترمی ناشی از ترکیبات پلاتین با سیس پلاتین بیشتر از کاربوپلاتین رخ می‌دهد. مکانیسم احتمالی ایجاد هایپوناترمی احتمالاً SIADH و از دست دادن نمک از طریق کلیه می‌باشد. هایپوناترمی ناشی از سیس پلاتین می‌تواند در ۴۳ درصد بیماران رخ دهد.

یکی دیگر از داروهای ضدنتوپلاسم که می‌تواند منجر به هایپوناترمی شود، عامل آلکیل کننده سیکلوفسفامید وریدی می‌باشد. سیکلوفسفامید از طریق افزایش اثر ADH از طریق افزایش رهاسازی آن منجر به این اختلال الکترولیتی می‌شود. بیماران تحت درمان با سیکلوفسفامید به خاطر تشویق برای مصرف آب به منظور حفظ برون‌ده ادراری بالا به منظور جلوگیری از خون‌ریزی هموراژیک مثانه در خطر بالایی برای ایجاد هایپوناترمی هستند. ترکیب هر دو اثر افزایش ترشح ADH و مصرف بیش از حد آب ممکن است که منجر به بروز مسمومیت کشنده با آب گردد. تجویز محلول سالین ایزوتون به جای استفاده از آب یک گزینه مناسب برای پیشگیری از عارضه سیستیت هموراژیک می‌باشد.

باید اشاره کرد که در بیماران با هایپوناترمی ناشی از داروهای شیمی درمانی، تهوع ناشی از آن نقش مهمی در هایپوناترمی دارد، زیرا تهوع یک محرک قوی برای ترشح ADH می‌باشد. از طرفی تعدیل‌کننده‌های ایمنی مثل اینترفرون اینترلوکین ۲، لوامیزول و آنتی‌بادی‌های منوکلونال نیز سبب القای هایپوناترمی می‌شوند. مکانیسم

احتمالی در اکثر موارد SIADH می‌باشد. در نهایت، متوتروکسات در دوزهای بالا می‌تواند سبب ایجاد هایپوناترمی گردد. اثرات سمی متوتروکسات بر روی مناطق حسی در مخچه و همچنین تغییر توزیع مایعات بدن، از عوامل مهم در ایجاد هایپوناترمی می‌باشد.

#### ■ داروهای ضد درد

مورفین و سایر اویپوئیدها از طریق افزایش آزادسازی ADH سبب ایجاد هایپوناترمی می‌گردند. به علاوه اویپوئیدها به دلیل ایجاد تهوع یا هایپوتانسیون به‌طور غیر مستقیم سبب افزایش ترشح ADH می‌شود. ترامادول که یک ضد درد شبه اویپوئیدی سنتتیک مرکزی می‌باشد به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های مورفین می‌تواند سبب افزایش رهاسازی ADH گردد. اگرچه این عارضه نادر است اما به علت استفاده گسترده از این دارو به ویژه در افراد مسن باید هایپوناترمی ناشی از آن مدنظر باشد.

□ داروهایی که سبب افزایش اثر ADH درون‌زاد بر توبول کلیوی می‌شوند

#### ■ داروهای ضد تشنج

کاربامازپین از طریق افزایش حساسیت کلیوی به غلظت ADH پلاسمایی طبیعی منجر به هایپوناترمی می‌شود. لاموتریزین نیز اثرات ADH را بر توبول کلیوی افزایش می‌دهد.

#### ■ داروهای پایین آورنده قند خون

کلروپروپامید که امروزه به ندرت در درمان دیابت مصرف می‌شود در ۴ تا ۶ درصد بیماران از طریق SIADH منجر به هایپوناترمی می‌شود. بیماران سالمند و افرادی که همزمان از داروهایی

#### □ داروهایی که باعث تنظیم مجدد OSMOSTAT می‌شوند

هایپوناترمی ناشی از سندروم تنظیم مجدد osmostat بعد از درمان با کاربامازپین و ونلافاکسین گزارش شده است.

□ داروهایی که سبب القای زایمان می‌شوند  
اکسی توکسین که برای القای زایمان یا سقط استفاده می‌شود، دارای فعالیت بارز آنتی‌مدری می‌باشد. بنابراین وقتی با همراه با مایعات فراوان هایپوتون تجویز شود، می‌تواند منجر به هایپوناترمی گردد. از این عارضه می‌توان به وسیله کاهش تجویز مایعات و یا استفاده از محلول نرمال سالین به جای دکستروز جلوگیری نمود.

تجویز ADH اگر وزن به‌عنوان قسمتی از درمان خون‌ریزی مری می‌تواند سبب هایپوناترمی گردد. در نهایت هایپوناترمی می‌تواند به وسیله DDAVP که برای درمان پلی‌اوری در بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه مرکزی یا کنترل خون‌ریزی ایجاد شده به وسیله اختلال عملکرد پلاکتی در بیماری فون ویل براند به کار می‌رود، ایجاد شود.

#### □ داروهایی که سبب هایپوناترمی ترقیقی می‌شوند

در بعضی موارد، کاهش در سطح سدیم سرمی همراه با اسمولالیتیه پلاسمای طبیعی یا افزایش یافته می‌باشد نه هایپواسمولالیتی که به آن هایپوناترمی ترقیقی یا ترانس لوکیشنال گفته می‌شود.

مانیتول با افزایش اسمولالیتیه پلاسمای سبب ایجاد یک گرادیان اسموتیکی در دو سوی سلول و در نتیجه خروج آب از سلول‌ها به فضای خارج سلولی

مدر استفاده می‌کنند در خطر بالاتری برای بروز این عارضه هستند.

تولبوتامید به وسیله کاهش کلیرانس کلیوی آب آزاد منجر به هایپوناترمی می‌گردد. باید اشاره کرد، گرچه احتباس آب عارضه شایع تیازولیدون‌ها (پیوگلیتازون و رزیگلیتازون) می‌باشد اما تا به حال با این داروها هایپوناترمی گزارش نشده است. در نهایت، تاکنون تنها یک مورد هایپوناترمی ناشی از متفورمین گزارش شده است.

#### ■ داروهای ضدسرطان

سیکلوفسفامید وریدی علاوه بر افزایش رهاسازی ADH می‌تواند از طریق افزایش اثر آن در توبول‌های کلیوی منجر به هایپوناترمی گردد.

#### ■ داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)

NSAIDs ترشح آب را به وسیله افزایش اثر ADH در توبول‌های کلیوی کاهش می‌دهند. این امر در نتیجه کاهش سنتز پروستاگلاندین ایجاد می‌شود، زیرا پروستاگلاندین به طور معمول یک مهارکننده عمل ADH می‌باشد اما باید توجه شود که هایپوناترمی ایجاد شده در اثر NSAID نادر می‌باشد. احتمالاً به خاطر اینکه مهار پروستاگلاندین همچنین ممکن است به صورت مرکزی ترشح ADH را مستقیماً ساپرس نماید. اگرچه بیماران با حجم خارج سلولی کاهش یافته یا افرادی که SIADH دارند در خطر بالایی برای ایجاد هایپوناترمی ناشی از NSAID هستند. به علاوه به نظر می‌رسد که NSAID در دونده‌های دو ماراتون نیز یک عامل برای ایجاد هایپوناترمی باشد.



شده و در نتیجه باعث کاهش غلظت سدیم سرم به وسیله رقیق شدن با آب می‌گردد.

□ **داروهای که به ندرت سبب ایجاد هایپوناترمی می‌گردند**

این داروها در جدول (۲) آورده شده‌اند.

■ **داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs)**

در بیماران با نارسایی احتقانی قلب که به صورت همزمان از ACEI و فوروزماید استفاده می‌کنند هایپوناترمی مشاهده شده است. این داروها تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II را در بافت‌های محیطی اما نه در مغز مهار می‌کند. در مغز آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II تبدیل شده که این امر منجر به تحریک تشنگی و رهایی ADH می‌گردد. به علاوه، مهارکننده‌های ACE به وسیله مهار تخریب برادی‌کاینین سبب القای ترشح ADH می‌شوند.

■ **ایمونوگلوبولین**

مشخص شده که هایپرلیپدمی یا هایپر پروتئینمی می‌توانند سودهایپوناترمی ایجاد کنند. به علاوه انفوزیون وریدی ایمونوگلوبولین سبب افزایش محتوای پروتئینی فاز غیرآبی پلاسما همراه با کاهش نسبی حجم آب پلاسمایی می‌گردد. از آنجایی که سدیم تنها در فاز آبی وجود دارد هر واحد از حجم پلاسمای اندازه‌گیری شده، سدیم کمتری داشته که این امر سبب گزارش هایپوناترمی می‌شود. در روش‌های جدیدتر ایمونوگلوبولین وریدی همراه با محلول مالتوز ۱۰ درصد تجویز می‌شود. مالتوز به وسیله مالتاز در توپول‌های پروگزیمال متابولیزه می‌شود. اگرچه در بیماران

با نارسایی کلیه مالتوز در مایع خارج سلولی تجمع پیدا کرده و منجر به افزایش اسمولالیتیه پلاسما و کاهش سطح سرمی سدیم به وسیله رقیق‌سازی می‌گردد. شدت هایپوناترمی بسته به شدت نارسایی کلیه دارد، زیرا با کاهش کلیرانس کلیوی سوکروز اسمولالیتیه موثر پلاسما افزایش می‌یابد. در نهایت ایمونوگلوبولین وریدی به خاطر SIADH ناشی از مننژیت آسپتیک می‌تواند منجر به هایپوناترمی گردد.

■ **آمفتامین‌ها**

سوء مصرف ۳ و ۴ متیلن دی اکسی متیل آمفتامین (MDMA) معروف به اکتسازی می‌تواند هایپوناترمی شدید ایجاد کند. MDMA و متابولیت‌های آن سبب تقویت ترشح ADH از هیپوتالاموس می‌شوند. به علاوه مصرف‌کننده‌های MDMA به خاطر هایپرترمی ایجاد شده آب بیش از حد می‌نوشند که خود به ایجاد هایپوناترمی کمک می‌کند.

■ **کوتریموکسازول**

کوتریموکسازول سبب ایجاد هایپرکالمی و به میزان کمتر، هایپوناترمی می‌گردد. این اختلال الکترولیتی بیشتر در افرادی که دوز بالایی از کوتریموکسازول را مصرف می‌کنند و اختلال عملکرد کلیوی دارند مشاهده می‌شود. تری‌متوپریم به‌عنوان یک مدر نگهدارنده پتاسیم با انسداد کانال‌های سدیم حساس به آمیلوراید در توپول دیستال عمل می‌کند. در نتیجه، یک هایپوناترمی خفیف در بیمارانی که تری‌متوپریم مصرف می‌کنند به خاطر از دست دادن پیوسته سدیم رخ می‌دهد.

به طور شایع سبب نفریت بینابینی می‌گردند، نفروپاتی از دست دادن نمک یک مکانیسم احتمالی دیگر است.

#### ■ داروهای ضدپارکینسون

پرامپیکسول، آمانتادین، لوودوپا - کاربری دوپا آگونیست دوپامین می‌باشند. در مطالعات تجربی مشخص شده که دوپامین می‌تواند ترشح ADH را تقویت کند. بنابراین، این داروها می‌توانند منجر به هایپوناترمی گردند.

#### ■ متیل دوپا

داروی ضدفشار خونی که عمدتاً در بارداری مصرف می‌شود می‌تواند سبب ایجاد هایپوناترمی شدید گردد.

#### ■ هپارین

یک مورد هایپوناترمی ناشی از هپارین در یک خانم ۷۰ ساله بعد از ۷ سال درمان گزارش شده است. مکانیسم احتمالی، آنتاگونیزه کردن آلدوسترون به وسیله هپارین می‌باشد.

#### ■ هیدروکسی اوره

هیدروکسی اوره که عمدتاً در درمان لوکمی میلویید مزمن (CML) مصرف می‌شود، ممکن است از طریق افزایش ترشح ADH منجر به هایپوناترمی گردد.

#### ■ درمان

قطعی‌ترین و بهترین راه درمان SIADH ناشی از دارو، قطع داروی مسبب می‌باشد. درمان براساس شدت و علائم هایپوناترمی صورت می‌گیرد. SIADH ناشی از دارو اغلب مزمن و بدون علامت می‌باشد. در این موارد محدودیت مصرف آب

#### ■ آمیودارون

هایپوناترمی یک عارضه نادر آمیودارون می‌باشد. مکانیسم ایجاد آن SIADH می‌باشد. هایپوناترمی ناشی از آمیودارون عمدتاً طی اولین هفته درمان یا پس از تجویز دوز حمله‌ای ایجاد می‌شود. SIADH با سایر داروهای آنتی آریتمی مثل Lorcaïnide و پروپانفون نیز گزارش شده است.

#### ■ آنتاگونیست‌های کانال کلسیم (CCBs)

آنتاگونیست‌های کانال کلسیم با داشتن خاصیت مدری می‌توانند منجر به هایپوناترمی شوند. یک مورد هایپوناترمی ناشی از آملودیپین گزارش شده است. اگرچه آن بیمار همزمان آمیودارون که خود نیز یک عامل ایجادکننده هایپوناترمی است دریافت می‌کرد. بنابراین، هایپوناترمی ناشی از CCBs بسیار نادر می‌باشد.

#### ■ تتوفیلین

هایپوناترمی ناشی از تتوفیلین نیز بسیار نادر می‌باشد. تتوفیلین بازجذب یون‌ها در هر دو قسمت پروگزیمال و قطعه رقیق‌کننده نفرون را با عمل شبه تیازیدی مهار می‌کند. علاوه بر این، مسمومیت حاد باتتوفیلین منجر به بروز هایپوکالمی می‌شود. تخلیه پتاسیم منجر به هایپوناترمی می‌گردد. همچنین احتمال SIADH با تتوفیلین وجود دارد.

#### ■ مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI s)

تاکنون ۹ مورد هایپوناترمی ناشی از PPIها در مقالات گزارش شده است. علی‌رغم استفاده وسیع از PPIها، شیوع هایپوناترمی ناشی از آن‌ها بسیار نادر است. مکانیسم هایپوناترمی ایجاد شده خیلی روشن نمی‌باشد. اما اعتقاد بر این است که منجر به SIADH می‌گردند. از آنجایی که این داروها

(500-1000 ml/day) پیشنهاد می‌شود. ممکن است در صورت نیاز فوروزوماید به منظور جهت دفع آب آزاد تجویز گردد و در صورت نیاز به جایگزینی حجم و نمک تجویز سدیم کلراید ۰/۹ درصد لازم باشد.

برای بیماران با هایپوناترمی شدید و علامت دار تجویز محلول سالین هایپرتون ۳ درصد مناسب می‌باشد. سدیم سرمی نباید بیشتر از ۱-۲ mmol/L در ساعت یا بیشتر از ۱۰-۸ mmol/L طی ۲۴ ساعت نخست درمان افزایش یابد، زیرا در غیر این صورت خطر دمیلیزاسیون اسموتیک وجود دارد.

چنانچه حذف داروی مسبب امکان پذیر نباشد، گزینه‌های دیگر درمان شامل دمکلوسایکلین، اوره خوراکی و لیتیم می‌باشد. دمکلوسایکلین منجر به کاهش اسمولالیته ادرار و افزایش سطح سدیم سرمی شده، اگرچه نفروتوکسیسیته این دارو و اثر متغیر در افراد مختلف، استفاده از آن را محدود

نموده است.

مصرف ۳۰ گرم اوره خوراکی در روز، تولید ادرار را به وسیله دیورزاسموتیک افزایش می‌دهد اما اغلب بیماران قادر به تحمل آن نمی‌باشند. به منظور کاهش عوارض گوارشی بهتر است همراه با ده میلی لیتر شربت منیزیم هیدروکساید و حل کردن در ۱۰۰ ml آب مصرف شود.

لیتیم نیز در بعضی مطالعات با موفقیت مصرف شده اما در حال حاضر به دلیل خطر عوارض و فقدان مطالعات کامل برای مفید بودن آن پیشنهاد نمی‌شود.

#### منابع

1. Liamis G. Milionis H. Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis 2008; 52: 144-153.
2. Erika Jones. Drug induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. Can Pharm J 2007; 140: 397-399.

