

# داروهای مولد هیپرناترمی

دکتر سیمین دشتی خویدکی<sup>۱</sup>، دکتر آزاده اشراقی<sup>۲</sup> .....  
دکتر آریتا حاج حسین طلاساز<sup>۳</sup>

۱ و ۳. گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۲. گروه داروسازی بالینی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## ■ مقدمه

اختلال‌های الکترولیتی ناشی از داروها می‌توانند باعث مرگ‌ومیر قابل توجهی شود. هیپرناترمی (سطح سدیم سرم بالاتر از ۱۴۵ mmol/lit) می‌تواند به دلایل مختلفی ایجاد گردد و داروها باید به‌عنوان عامل ایجادکننده هیپرناترمی مدنظر باشند. راهکارهایی مانند ارزیابی عوامل خطر آزمون‌های آزمایشگاهی در حین درمان برای جلوگیری از این عارضه جانبی داروها باید در نظر گرفته شوند. چندین دارو به‌عنوان عامل هیپرناترمی شناخته شده‌اند. معمولاً هیپرناترمی ایجاد شده به وسیله داروها در نتیجه از دست دادن آب آزاد است و به‌ندرت از تجویز محلول‌های هیپرتونیک سدیم

ناشی می‌شود. در این مقاله به بررسی و مکانیسم هیپرناترمی ایجاد شده به وسیله داروهای مختلف پرداخته می‌شود (جدول شماره ۱).

## ■ داروهای مسبب از دست رفتن آب آزاد از طریق کلیه‌ها

□ داروهایی که دیابت بیمزه نفروژنیک ایجاد می‌کنند

کلیه‌ها توانایی تغلیظ کردن ادرار را از دست می‌دهند و حجم زیادی از ادرار هیپوتون (رقیق) تولید می‌شود. پلی‌اوری با هیپواستنوری و پلی‌دیپسی تظاهرات بالینی دیابت بیمزه هستند. البته، در صورت عملکرد مرکز تشنگی

**جدول شماره ۱ - مکانیسم‌های هیپرناترمی ایجاد شده به‌وسیله داروهای مختلف**

<p><b>A - از دست رفتن آب آزاد</b></p> <p>(الف) از طریق کلیه</p> <p>(i) دیابت بیمزه نفروژنیک</p> <p>داروهای القاکننده هیپرکلسمی: لیتیوم، مصرف بیش از حد ویتامین A و D</p> <p>داروهای القاکننده هیپوکالمی: مدرها، آمفوتریسین B، سیس‌پلاتین، آمینوگلیکوزید، مشتقات پنی‌سیلین</p> <p>داروهای دیگر: لیتیوم، دمکلوسایکلین، آمفوتریسین B، فوسکارنت، کلشی‌سین، وین‌بلاستین، آنتاگونیست‌های گیرنده وازوپرسین</p> <p>(ii) دیابت بیمزه نفروژنیک: لیتیوم، فنی‌توین، اتانول</p> <p>(iii) علل مختلف: داروهای مدر لوپ، دیورز اسموتیک (به‌وسیله تزریق مانیتول هیپرتونیک)، اوره، داروهایی که باعث افزایش تولید اوره می‌گردند مانند کورتیکواستروئیدها، مکمل‌های دارای مقادیر بالای پروتئین</p> <p>(ب) از طریق دستگاه گوارش: مسهل‌های اسموتیک مانند لاکتولوز، سوربیتول</p>
<p><b>B - دریافت محلول‌های سدیم هیپرتونیک</b></p> <p>انفوزیون بی‌کربنات سدیم هیپرتونیک، انفوزیون کلرید سدیم هیپرتونیک، فرآورده‌های تغذیه هیپرتونیک، داروهای تهوع‌آور غنی از سدیم کلراید، تنقیه با سالین هیپرتونیک، تزریق داخل رحمی سالین هیپرتونیک، سالین هیپرتونیک غیرتزریقی که در شستشوی کیست‌های هیداتیک داخل شکمی استفاده می‌شود، دیالیز هیپرتونیک و آن‌استیل سیستئین</p>

که شایع‌ترین داروی ایجادکننده دیابت بیمزه نفروژنیک است، اشاره کرد که حدوداً در ۵۰ درصد بیمارانی که به مدت طولانی ۱۲-۸ هفته مصرف می‌کنند، ایجاد می‌شود (۳). به دنبال قطع دارو، این مشکل برگشت‌پذیر است. مکانیسمی که لیتیوم باعث ایجاد این نوع دیابت می‌گردد، کم شدن تعداد AQP-2 (down regulation) می‌باشد (۴). هم‌چنین هیپرکلسمی ایجاد شده به‌وسیله لیتیوم می‌تواند خطر دیابت بیمزه نفروژنیک را افزایش دهد (۵). آمیلوراید در کنترل عارضه دیابت بیمزه نفروژنیک ناشی از لیتیوم می‌تواند کمک‌کننده باشد.

مصرف دمکلوسایکلین، در دوزهای

و توان بیمار در نوشیدن آب احتمال هیپرناترمی ناچیز است (۱). از جمله این داروها می‌توان به داروهای القاکننده هیپرکلسمی (لیتیوم مصرف بیش از حد ویتامین A و D)، داروهای القاکننده هیپوکالمی (مدرها، آمفوتریسین B سیس‌پلاتین، آمینوگلیکوزید، مشتقات پنی‌سیلین) اشاره کرد که اثرات این داروها در ایجاد دیابت بیمزه در عرض ۱-۱۲ هفته بعد از اصلاح این اختلال‌های الکترولیتی قابل برگشت است (هیپرکلسمی: غلظت کلسیم سرم بیش‌تر از ۱۱mg/dl ، ۲/۷۵mmol/L هیپوکالمی غلظت پتاسیم سرم کمتر از ۳mmol/L) (۲). از جمله این داروها می‌توان به لیتیوم (Li)

۹۰۰-۱۲۰۰mg/day برای چندین روز می تواند دیابت بیمزه نفروژنیک برگشت پذیر ایجاد کند. این عارضه چندین هفته بعد از قطع دارو قابل برگشت است (۶).

آمفوتریسین B، با مکانیسم کاهش کانال های AQP-2 در کلیه، دیابت بیمزه نفروژنیک برگشت پذیر ایجاد می کند که با مصرف آمفوتریسین B لیپوزومال این عارضه کمتر دیده شده اما در دوزهای بالا، مواردی از این عارضه با آمفوتریسین B لیپوزومال دیده شده است (۷).

داروهای دیگر مانند ofloxacin، Orlistat و ifosfamide دیابت بیمزه نفروژنیک ایجاد می کنند اما گزاری از هیپرناترمی ایجاد شده به وسیله این داروها وجود ندارد (۸). دوز بالای فوسکارنت دوز بالای کلشی سین (در دوزهای غیرمجاز استفاده شده برای خودکشی) باعث هیپرناترمی و پلی اوری می شود (۹).

#### □ آنتاگونیست های رسپتور وازوپرسیین (Tolvaptan، Conivaptan) V2

در درمان هیپوناترمی در بیماران با نارسایی قلبی Tolvaptan در درمان هیپوناترمی در مبتلایان به سیروز و Lixivaptan، Satavaptan از جمله دیگر آنتاگونیست های رسپتور وازوپرسیین V2 هستند که در درمان هیپوناترمی هیپوولمیک یا یوولمیک استفاده می شوند، به خصوص اگر با محدودیت مصرف آب همزمان شوند، می توانند هیپرناترمی ایجاد کنند (۱۰).

#### □ داروهایی که دیابت بیمزه غیر نفروژنیک ایجاد می کنند

اغمای هیپرناترمی شدید در بیمارانی که دوزهای

توکسیک فنی توین دریافت می کنند، ایجاد می شود. بیمارانی که فنی توین مصرف می کنند معمولاً پلی اوریک نیستند. هم چنین فنی توین هیپوناترمی ایجاد شده به وسیله کاربامازپین را برمی گرداند که این اثر با تجویز حاد فنی توین ایجاد نمی شود بلکه با تجویز مزمن فنی توین (باعث کاهش غلظت سرمی کاربامازپین می شود) ایجاد می گردد. در بیمارانی که به صورت حاد الککل مصرف می کنند هیپرناترمی بیشتر دیده می شود تا بیمارانی که مصرف مزمن الککل دارند (۱۱).

#### □ علت های دیگر

داروهای مدر لوپ، دیورز اسموتیک (به وسیله تزریق مانیتول هیپرتونیک)، اوره داروهایی که باعث افزایش تولید اوره می گردند مانند کورتیکواستروئیدها، مکمل های دارای مقادیر بالای پروتئین (۱۱).

#### ■ داروهای مسبب از دست رفتن آب آزاد از طریق دستگاه گوارش

مسهل های اسموتیک مانند لاکتولوز (در درمان آنسفالوپاتی کبدی)، سوربیتول (در درمان مسمومیت ها) می توانند هیپرناترمی ایجاد کنند. اکثر بیماران مسموم یا مبتلا به آنسفالوپاتی دچار کاهش سطح هوشیاری هستند و از دست رفتن آب مدفوع بدون جایگزینی منجر به افزایش سطح سرمی سدیم می شود. حدود ۷/۷ درصد بیماران با مصرف لاکتولوز دچار هیپرناترمی می شوند (۱۱). از جمله علل نادر دیگری که می تواند باعث هیپرناترمی شود، داروهای حاوی سدیم هیپرتونیک هستند که از جمله این داروها می توان به

### ■ نتیجه گیری

هیپرناترمی می‌تواند با داروهایی که به صورت روتین توسط پزشکان تجویز می‌گردد، ایجاد شود (مانند لیتیم، لاکتولوز و مانیتول). بنابراین، یک نگاه دقیق برای استفاده از این داروها به‌خصوص در بیماران پرخطر برای هیپرناترمی (افراد مسن عقب‌ماندگان ذهنی، بیماران بسیار بدحال) لازم است و آگاهی از عوارض جانبی بسیاری از فرآورده‌های دارویی بر روی سطح سدیم پلاسما باعث تسهیل یک درمان منطقی برای بیماران می‌گردد.

انفوزیون بی‌کربنات سدیم هیپرتونیک (درمان اسیدوز متابولیک یا در زمان احیا)، انفوزیون کلرید سدیم هیپرتونیک، فرآورده‌های تغذیه هیپرتونیک، داروهای تهوع‌آور غنی از سدیم کلراید تنقیه با سالین هیپرتونیک، تزریق داخل رحمی سالین هیپرتونیک، سالین هیپرتونیک غیرتزریقی که در شستشوی کیست‌های هیداتیک داخل شکمی استفاده می‌شود، (هیپرناترمی ناشی از بازجذب سالین هیپرتونیک از دیواره کیست و تبادل آب و نمک از غشای پریتونال)، دیالیز هیپرتونیک و ان‌استیل سیستئین (۱).

### منابع

1. Sands JM. Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 2006; 144: 186–194
2. Khanna A. Acquired nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 2006; 26: 244–248
3. Jeffery J. Ayling RM. McGonigle RJ. Successful rescue of severe hypernatraemia (196 mmol/L) by treatment with hypotonic fluid. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 491–494
4. Li Y. Shaw S. Kamsteeg EJ. Development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is dissociated from adenylyl cyclase activity. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1063–1072
5. DeWardener HE. Herxheimer A. The effect of a high water intake on the kidney's ability to concentrate the urine in man. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 980–987
6. Miller PD. Linas SL. Schrier RW. Plasma demeclocycline levels and nephrotoxicity. Correlation in hyponatremic cirrhotic patients. *J Am Med Assoc* 1980; 243: 2513–2515
7. Smith OP. Gale R. Hamon M. Amphoterin B-induced nephrogenic diabetes insipidus: resolution with its liposomal counterpart. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 107–108
8. Garofeanu CG. Weir M. Rosas-Arellano MP. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 626–637
9. Usalan C. Altun B. Ulusoy S. Hypernatraemia and polyuria due to high-dose colchicine in a suicidal patient. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1556–1557
10. Decaux G. Soupart A. Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008; 371: 1624–1632
11. George L. Haralampos JM. Moses E. A review of drug-induced hypernatraemia. *NDT Plus* 2009; 2: 339–346

