

# Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипонатриемии. Фокус на препараты, применяемые в неврологии и онкологии

А. И. Листратов<sup>1</sup>, А. Г. Комарова<sup>2</sup>, Е. В. Алешкович<sup>2</sup>, М. В. Величко<sup>3</sup>, О. Д. Остроумова<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница», г. Сергиев Посад

<sup>4</sup>Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

## РЕЗЮМЕ

Гипонатриемия (ГН) является значимым нарушением водно-электролитного баланса в клинической практике. Одной из ведущих причин снижения уровня натрия являются лекарственные средства (ЛС). Антидепрессанты, противосудорожные, антипсихотические, противоопухолевые препараты и опиоидные анальгетики являются наиболее частыми препаратами-индукторами гипонатриемии. Особое внимание следует уделять лицам с онкологическими заболеваниями, которые часто получают несколько препаратов-индукторов ГН. Факторами риска развития лекарственно-индуцированной (ЛИ) ГН при приеме большинства препаратов являются женский пол, снижение массы тела и пожилой возраст. У лиц, получающих терапию перечисленными препаратами, необходимо оценивать факторы риска снижения уровня натрия, клинические проявления со стороны нервной системы, определять уровень натрия в динамике. Особую осторожность необходимо проявлять при лечении пожилых пациентов, так как у них имеется сразу несколько факторов риска развития ЛИ ГН. Данные меры позволят профилировать развитие ГН и ее тяжелых и иногда фатальных осложнений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипонатриемия, лекарственно-индуцированная гипонатриемия, нежелательные реакции, лекарственные средства, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Drugs associated with drug-induced hyponatremia

A. I. Listratov<sup>1</sup>, A. G. Komarova<sup>2</sup>, E. V. Aleshchovich<sup>2</sup>, M. V. Velichko<sup>3</sup>, O. D. Ostroumova<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Dept of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup>Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health

<sup>3</sup>Sergiev Posad District Hospital

<sup>4</sup>Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

## SUMMARY

Hyponatremia (HN) is a significant disturbance of the water-electrolyte balance in clinical practice. Drugs are one of the leading causes of low sodium level. Antidepressants, antiepileptic, antipsychotic, antineoplastic drugs and opioid analgesics are the most common medications that induce hyponatremia. Special attention should be paid to people with cancer, who often receive several drugs that induce HN. Risk factors for the development of drug-induced (DI) HN when taking most medications are female sex, weight loss, and old age. In persons receiving therapy with the listed drugs, it is necessary to assess the risk factors for a decrease in the sodium level, clinical manifestations from the nervous system, and to determine the sodium level in dynamics. Special care must be taken when treating elderly patients, since they have several risk factors for the development of DI HN. These measures will help prevent the development of HN and its severe and sometimes fatal complications.

**KEY WORDS:** Hyponatremia, drug-induced hyponatremia, adverse reactions, drugs, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Список сокращений

АД – артериальное давление

АДГ – антидиуретический гормон

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ГН – гипонатриемия

ГХТ – гидрохлоротиазид

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ЛИ ГН – лекарственно-индуцированная гипонатриемия

ЛС – лекарственные средства

НР – нежелательные реакции

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСиН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

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)

**Г**ипонатриемия (ГН) – снижение концентрации натрия в сыворотке крови – является самым частым электролитным нарушением, которое может приводить к развитию серьезных осложнений (неврологические нарушения, такие как судороги, нарушения сознания для острой ГН, падения и переломы для хронической), поэтому особое внимание следует уделять ее модифицируемым этиологическим факторам [1, 2]. Одной из частых причин данного электролитного нарушения является прием ряда лекарственных средств (ЛС) [3]. В случае, если гипонатриемия возникает вследствие приема ЛС, применяется термин «лекарственно-индуцированная» (ЛИ) ГН. В данной статье будут рассмотрены отдельные препараты, прием которых ассоциирован с возникновением ЛИ ГН, патофизиологические механизмы развития данного ЛИ заболевания, факторы риска, подходы к лечению и профилактике.

Поскольку в работах, посвященных ЛИ ГН, оценивались различные классы препаратов и их конкретные представители, исследования проводились на различных выборках пациентов, вклад конкретного ЛС в развитие ЛИ ГН часто оценить затруднительно. Однако исследователи сходятся в том, что в большинстве случаев ЛИ ГН вызывают тиазидные/тиазидоподобные диуретики [4]. Более того, имеются данные о том, что тиазидные диуретики являются причиной не только большинства случаев ЛИ ГН, но и наиболее частой причиной ГН в целом [5]. К тиазидным диуретикам относятся хлоротиазид, гидрохлоротиазид, к тиазидоподобным – хлорталидон, индапамид. Частота развития ГН на фоне приема гидрохлоротиазида достигает 38,7% [6]. Также важную роль в развитии ЛИ ГН играют антидепрессанты [7], среди которых необходимо отметить венлафаксин, препарат из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), на фоне приема которого частота ГН достигает 71% [8]. Кроме того, ЛИ ГН возникает на фоне применения антипсихотических препаратов, в особенности атипичных нейролептиков, таких как клозапин, оланзапин [7], противоэпилептических средств из всех классов [9], противоопухолевых препаратов [10], таких антигипертензивных препаратов, как блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприла, рамиприла и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) лозартана [11], опиоидных анальгетиков [12] и ингибиторов протонной помпы (ИПП) [13]. В первой части статьи будут рассмотрены группы ЛС, применяющиеся для лечения неврологических и онкологических больных.

### Антидепрессанты

Связь между приемом антидепрессантов и развитием ГН описана еще в середине 70-х годов прошлого столетия в связи с широким внедрением в клиническую практику амитриптилина и пристально изучалась с конца XX века после появления селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

*Распространенность.* ГН является нежелательной реакцией (НР) трициклических антидепрессантов, хотя и не самой частой – ее частота составляет 0,33% [14]. Наиболее часто ЛИ ГН развивается на фоне применения антидепрессантов из группы СИОЗС, таких как флуоксетин, пароксетин, эсциталопрам, а также венлафаксина, антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН). По литературным данным, частота возникновения ГН на фоне приема СИОЗС достигает 40% [7], а на фоне приема венлафаксина может достигать 71% [8]. Необходимо отметить, что пациенты, получающие антидепрессанты из группы СИОЗС, имеют трехкратное увеличение риска развития ГН по сравнению с пациентами, получающими терапию другими антидепрессантами [15]. Снижение уровня натрия на фоне терапии антидепрессантами других классов встречается реже и менее изучено. Таким образом, хотя описанные ниже особенности ГН характеризуют, согласно литературным данным, антидепрессанты всех групп, в большей степени они относятся именно к СИОЗС.

*Патофизиологический (-ие) механизм (-ы).* Антидепрессанты вызывают ГН путем развития синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ). Данные препараты, с одной стороны, увеличивают продукцию антидиуретического гормона (АДГ) в гипоталамусе, а с другой стороны, увеличивают чувствительность канальцев почек к АДГ [16]. АДГ, синтезируемый гипоталамусом, играет важную роль в поддержании водно-солевого баланса организма, задерживая воду в дистальном канальце нефрона и провоцируя жажду. Следовательно, СНСАДГ, в том числе который развивается вследствие приема антидепрессантов и некоторых других ЛС, приводит к ГН и гипоосмолярности.

*Факторами риска* развития ГН на фоне приема антидепрессантов являются пожилой возраст, низкая масса тела, женский пол, летний сезон, ГН в анамнезе, исходно низкий уровень натрия, доза препарата [7]. Для СИОЗС фактором риска также является недавно перенесенная пневмония, причины такой связи авторы не объясняют [17].

*Клиническая картина.* Клинические проявления, а также лечение и профилактика ГН схожи у антидепрессантов и антипсихотических препаратов и будут рассмотрены для данных двух групп ЛС. ГН у пациентов с психическими нарушениями чаще всего не сопровождается симптомами и является случайной находкой в анализе крови. Если уровень натрия продолжает снижаться, у пациента может появиться головная боль, мышечные подергивания, возможно появление сильного возбуждения [18]. Дальнейшее снижение уровня натрия <120 ммоль/л может приводить к тяжелой неврологической симптоматике и проявляться судорогами, ступором, появлением дыхания Чейн – Стокса, снижением сухожильных рефлексов и даже комой [18].

*Лечение.* В случае развития ГН на фоне приема антидепрессантов и антипсихотических препаратов, если уровень натрия находится в пределах 130–134 ммоль/л, возможно динамическое наблюдение, увеличение

потребления соли. В случаях, когда наблюдается дальнейшее снижение уровня натрия, необходимо рассмотреть отмену препарата. Если отмена препарата не приводит к нормализации уровня натрия, следует ограничить прием жидкости – от 500 до 1000 мл в сутки. В случае развития умеренной (125–129 ммоль/л) и тяжелой (<125 ммоль/л) ГН необходима отмена препарата, ограничение потребляемой жидкости, в случае появления неврологической симптоматики – назначение гипертонического раствора хлорида натрия [7].

**Профилактика.** При терапии антидепрессантами и антипсихотическими препаратами необходимо определять уровень натрия через 1 и через 2 недели после ее инициации, а также после каждого повышения дозы данных ЛС [17]. Особое внимание следует уделять пациентам, принимающим одновременно диуретическую терапию. У таких пациентов необходим контроль уровня натрия в динамике. При обнаружении ГН необходимо повторить анализ [7]. В случае, если при повторном анализе уровень натрия составляет < 130 ммоль/л, необходимо переходить к лечению ГН (см. раздел «Лечение»).

**Терапия основного заболевания после купирования ЛИ ГН.** Ранее считалось, что следует возобновить прием препарата после нормализации уровня натрия [19]. Однако в настоящее время доступен широкий спектр антидепрессантов и рекомендуется не возобновлять терапию антидепрессантом того же класса в связи с возможностью рецидива ЛИ ГН [20], переход же на ЛС другого класса сопровождается меньшим риском ее развития. Так, если у пациента на фоне терапии СИОЗС развивается ГН либо она наблюдалась ранее в анамнезе на фоне приема данных препаратов, для профилактики снижения уровня натрия во время лечения депрессии возможно назначение миртазапина, милнаципрама [21]. Также возможно рассмотреть проведение электросудорожной терапии, если таковая показана в связи с основным заболеванием, – эта процедура может быть полезной как для лечения заболевания, так и для нормализации ГН. Данную тактику можно рассмотреть в случае ЛИ ГН, возникшей на фоне терапии как антидепрессантами, так и антипсихотиками (см. далее раздел «Антипсихотические препараты») [22, 23].

### **Антипсихотические препараты**

Антипсихотические препараты являются еще одной группой препаратов-индукторов ЛИ ГН.

**Распространенность.** В отличие от антидепрессантов, в особенности СИОЗС, исследованию данной НР антипсихотиков было посвящено лишь ограниченное число исследований, при этом они были весьма разнородны по своей структуре и в них изучалась комбинированная антипсихотическая терапия, поэтому чрезвычайно трудно определить вклад в развитие ЛИ НР конкретного ЛС. Кроме того, анализ затруднен еще и ввиду того, что у большинства пациентов либо подозревается, либо была подтверждена психогенная полидипсия, обусловленная основным заболеванием,

которая также приводит к снижению уровня натрия и к нарушению секреции АДГ [24]. Диагностику ГН в данной клинической ситуации затрудняет схожесть ее симптомов с психиатрическими симптомами – симптомами основного заболевания [25]. Однако, несмотря на перечисленные особенности, в литературе имеются данные относительно распространенности ГН, индуцированной антипсихотиками: ее частота оценивается в 10 % для антипсихотиков в целом, в 25,9 % – для перфеназина, в 13,6 % – для клозапина [7].

**Патофизиологический (-ие) механизм (-ы).** Механизмом ЛИ ГН, ассоциированной с приемом антипсихотиков, также является СНСАДГ, возникающий из-за стимуляции высвобождения АДГ в головном мозге [26].

**Факторы риска.** Значимыми факторами риска являются женский пол и доза ЛС [27]. Данные о возрасте и низкой массе тела как факторах риска развития ЛИ ГН на фоне лечения антипсихотиками противоречивы: в одном исследовании подобная взаимосвязь была выявлена [27], тогда как, согласно другим данным, возраст и масса тела не были ассоциированы с развитием ЛИ ГН на фоне терапии препаратами данного класса [7]. Также отмечено, что с развитием ЛИ ГН на фоне приема антипсихотиков статистически значимо ассоциированы длительность основного заболевания и связанная с ней продолжительность терапии [28].

**Клиническая картина, лечение и профилактика** соответствуют таковым при ЛИ ГН, ассоциированной с приемом антидепрессантов (см. раздел «Антидепрессанты»).

**Терапия основного заболевания после купирования ЛИ ГН.** Антипсихотические препараты одного класса весьма различны по своей структуре и родству к рецепторам. Если на фоне приема одного из атипичных нейролептиков развивается ГН, это не будет повышать риск развития ГН на фоне другого атипичного нейролептика. Вместе с тем рекомендуется избегать приема типичных нейролептиков вне зависимости от того, на фоне приема какого ЛС из двух классов наблюдалась ГН. Также необходимо отметить, что прием другого представителя класса атипичных нейролептиков, особенно клозапина, может даже нормализовать уровень натрия. Если нет противопоказаний, рекомендуется рассмотреть назначение клозапина в случае развития ГН на фоне приема других антипсихотиков [29]. Кроме того, могут использоваться в терапии основного заболевания и снижать риск развития ГН такие препараты, как рисперидон и оланзапин [30, 31]. Возможно также рассмотреть проведение электросудорожной терапии.

### **Противоэпилептические препараты**

Пациенты с эпилепсией нуждаются в длительной противосудорожной терапии. Лечение противоэпилептическими препаратами связано с разнообразными НР. Некоторые из них, такие как аритмии, являются жизнеугрожающими. Другие НР могут практически не проявляться клинически, и поэтому ими часто пренебрегают, однако такие НР могут быть серьезными или даже фатальными, если их своевременно не диагностировать

и не корректировать. Именно такой является ГН – одна из НР, возникающих на фоне терапии противоэpileптическими препаратами всех классов.

**Распространенность.** О снижении уровня натрия на фоне терапии широко распространенными противоэpileптическими ЛС, такими как карбамазепин и окскарбазепин, известно с момента их внедрения в клиническую практику. Распространенность ЛИ ГН на фоне приема карбамазепина достигает 41,5 % [32], окскарбазепина – 73,3 % [33]. Несколько менее изучена ЛИ ГН, которая возникает на фоне применения других противоэpileптических препаратов, таких как эсикарбазепин, леветирацетам, фенитоин, вальпроат натрия, габапентин, ламотриджин, прегабалин [9].

**Механизм развития** ГН на фоне противоэpileптических ЛС сложен, до конца не изучен и в основном обусловлен развитием СНСАДГ [9]. Однако в развитии ЛИ ГН, ассоциированной с приемом противоэpileптических препаратов, также играют роль и другие механизмы, такие как нарушение экспрессии аквапорина-2 (мембранного водного канала), увеличение чувствительности канальцев почек к АДГ, стимуляция рецепторов окситоцина [34].

**Факторами риска** ЛИ ГН, ассоциированной с приемом противоэpileптических ЛС, являются пожилой возраст, доза препарата – имеются данные о развитии данного нарушения на фоне приема высоких доз карбамазепина [35]. Однако эти данные противоречивы: Х. Dong и соавт. [36] не обнаружили связи между дозой карбамазепина и уровнем натрия. Играет роль и исходный уровень натрия у пациента: риск развития ГН на фоне приема карбамазепина составляет 64,7 % на фоне исходно сниженного уровня натрия и всего 7 % в случае нормального уровня. Поэтому, если у пациента наблюдается низкий уровень натрия, не рекомендуется назначать карбамазепин в качестве препарата первой линии для лечения эpileпсии [36]. Женский пол, так же как и для других ЛИ ГН, является фактором риска [37].

**Клиническая картина карбамазепин-индуцированной ГН.** Карбамазепин-индуцированная ГН в большинстве случаев бессимптомна, но у некоторых пациентов могут быть различные неспецифические симптомы, такие как сонливость, головокружение, неустойчивость в положении стоя [38]. Может также наблюдаться увеличение частоты судорог [39]. Медиана появления ЛИ ГН составляет 39 дней, однако время ее дебюта варьирует в широком промежутке – от 2 до 1779 дней [40]. Но, по данным G. M. Kuz и соавт. [35], наиболее опасными в отношении развития ГН являются первые 3 месяца от начала терапии карбамазепином и окскарбазепином.

**Клиническая картина окскарбазепин-индуцированной ГН** схожа с таковой на фоне приема карбамазепина [41]. Кроме того, на фоне приема данного ЛС описаны и другие симптомы – тошнота, рвота, изменения поведения, головная боль. Могут появляться тяжелые симптомы, такие как респираторный дистресс-синдром, кома [42]. Обычно окскарбазепин-индуцированная ГН развивается в течение 3 месяцев от начала терапии данным препаратом, что свя-

зано со стабилизацией концентрации ЛС после данного срока лечения [38]. Однако имеются и другие данные. Так, Y. S. Kim и соавт. [42] сообщили, что ЛИ ГН дебютировала у большинства пациентов в течение 2 лет с момента начала терапии окскарбазепином. Такое отличие во времени развития ГН может быть связано с различными факторами риска, имевшимися у данных пациентов.

**Лечение.** Если на фоне применения противоэpileптических препаратов уровень  $\text{Na}^+$  составляет  $<125$  ммоль/л и симптомы ГН отсутствуют, следует ограничить объем потребляемой жидкости, уменьшить дозировку препарата-индуктора, контролировать уровень  $\text{Na}^+$  еженедельно до тех пор, пока его уровень будет составлять  $>125$  ммоль/л. Если после указанных мер уровень натрия не увеличивается, противоэpileптический препарат должен быть отменен. Если концентрация натрия остается на уровне  $<125$  ммоль/л и появляются такие симптомы, как апатия, спутанность сознания, рвота, следует заподозрить наличие водной интоксикации (гипергидратации) [38]. Уровень  $\text{Na}^+$  обычно восстанавливается после строгого (800–1000 мл/сут) ограничения потребляемой жидкости и/или снижения дозы препарата или его отмены. Только у некоторых пациентов необходима инфузия гипертонического раствора хлорида натрия [9].

Необходимо отметить, что снижение дозы ЛС возможно только в том случае, если эpileпсия полностью контролируется. Если же судороги плохо контролируемы и уровень натрия составляет 125–135 ммоль/л, необходимо увеличить дозировку препарата до такой, при которой судороги будут контролироваться. При этом необходимо ограничивать объем потребляемой жидкости и контролировать уровень натрия еженедельно. Если уровень натрия продолжает снижаться, необходимо рассмотреть отмену препарата [9].

Для коррекции ГН, возникшей на фоне применения карбамазепина, леветирацетама эффективен демеклоциклин [43]. В лечении карбамазепин-индуцированной ГН также эффективны препараты лития [44]. Возможно также изменение подходов к терапии основного заболевания. Имеются сообщения о том, что в случае карбамазепин-индуцированной ГН происходит восстановление уровня натрия при замене карбамазепина на другой противоэpileптический препарат – лаксамид [45].

**Профилактика.** Для противоэpileптических препаратов рекомендуется определять уровень натрия каждые 3–4 недели в течение первых 3 месяцев терапии [38]. Если его уровень превышает 130 ммоль/л, в длительном мониторинге нет необходимости. Если уровень натрия на фоне приема противоэpileптических препаратов составляет 125–130 ммоль/л, необходимо продолжать динамическое наблюдение и повторять анализ каждые 3–4 недели, а если уровень натрия менее 125 ммоль/л, необходимо переходить к лечению ГН (см. раздел «Лечение») [9].

## Противоопухолевые препараты

Противоопухолевая терапия в последнее время активно развивается, но вместе с улучшением исходов и повышением выживаемости появляются и разнообразные НР

данной терапии. Одной из частых НР противоопухолевых препаратов является ЛИ ГН. Ниже будут рассмотрены особенности ЛИ ГН на фоне применения различных классов противоопухолевых препаратов, а подходы к ее лечению являются общими.

При обсуждении противоопухолевых препаратов как индукторов ЛИ ГН необходимо упомянуть несколько важных моментов. Установление причинно-следственной связи между их приемом и развитием ЛИ ГН может оказаться затруднительным. Это связано с тем, что онкологические заболевания часто сопровождаются болью, которая сама по себе может приводить к СНСАДГ и вызывать ГН [46]. Метастазирование в головной мозг, надпочечники может приводить к ГН, что также затрудняет дифференциальную диагностику [47]. Рвота на фоне основного заболевания либо ЛИ рвота, вызванная приемом ряда ЛС, также может приводить к развитию СНСАДГ [48]. Для обеспечения качества жизни онкологического пациента часто необходима комбинация из других препаратов-индукторов ЛИ ГН, таких как антидепрессанты, опиоидные анальгетики и противосудорожные препараты. Поэтому в каждом конкретном случае для выявления возможного (-ых) препарата (-ов)-индуктора (-ов) необходим очень тщательный сбор фармакологического анамнеза по определенной схеме [49].

### **Противоопухолевые средства растительного происхождения**

Препараты из данной группы – винкристин и винбластин.

*Распространенность* ГН на фоне приема винкристина – 11,9%, винбластин – несколько реже [50].

*Механизм развития* ЛИ ГН на фоне приема данных препаратов – это прямое токсическое действие на гипоталамус, что ведет к нарушению нормальной секреции АДГ [10].

*Факторы риска.* Развитие ЛИ ГН на фоне терапии этими ЛС чаще наблюдается у лиц азиатской расы, причина данного явления пока остается неясной [51]. Также фактором риска является прием некоторых препаратов, которые вступают с винкристином/винбластином в межлекарственные фармакокинетические взаимодействия: так, противогрибковые средства из группы азолов ингибируют метаболизм винкристина, увеличивая частоту нейротоксичности и ассоциированного с ней СНСАДГ [52].

*Клиническая картина.* Проявляется нетипичными для ГН симптомами, такими как паралитический илеус, парестезии [53]. ГН обычно возникает через 1–2 недели после назначения данных препаратов, продолжается около 2 недель. Однако на фоне приема винбластин описано появление ГН через 36 часов после начала терапии [54].

### **Препараты платины**

К этой группе относятся цисплатин и карбоплатин.

*Распространенность* ГН на фоне приема цисплатина составляет 59%, на фоне других препаратов платины ЛИ ГН наблюдается реже – 20% на фоне приема карбоплатина [55, 56].

*Механизмами развития* ЛИ ГН на фоне терапии препаратами этой группы являются: тубулярный некроз с образованием сольтерьющей почки, а также СНСАДГ [57, 58]. В зависимости от механизма будет различаться и клиническая картина. При сольтерьющей почке ЛИ ГН и снижение уровня других электролитов в плазме крови развиваются в интервале от нескольких дней до месяцев после начала лечения препаратами платины, что предполагает токсическое воздействие препарата на почки вследствие его кумуляции. Выздоровление наступает в течение дней, месяцев, но повреждение почек может и персистировать [58]. Клиническая картина в случае развития СНСАДГ другая – наблюдается острое появление симптомов, в течение 2 дней после назначения цисплатина, после отмены препарата уровни натрия также быстро нормализуются [59].

*Факторами риска* являются возраст >65 лет, тип основного заболевания (частота ЛИ ГН выше у пациентов с мелкоклеточным раком легких, раком пищевода) и уровень натрия <138 ммоль/л перед началом терапии препаратами платины [55].

### **Алкилирующие агенты**

К данной группе препаратов относятся хлорамбуцил, циклофосфамид и ифосфамид.

*Распространенность* ЛИ ГН составляет 14% при приеме циклофосфамида в дозе <20 мг/кг и достигает 89% при приеме его в дозе 30–40 мг/кг [60, 61], на фоне приема ифосфамида распространенность ЛИ ГН составляет 15% [62].

*Основным механизмом развития* ЛИ ГН на фоне терапии алкилирующими агентами является СНСАДГ, в развитии циклофосфамид-индуцированной ГН играет роль повышенное потребление жидкости или внутривенное назначение гипотонических растворов для профилактики геморрагического цистита [10]. В развитии ГН на фоне приема циклофосфамида играет роль нарушение работы рецепторов вазопрессина и аквапоринов (мембранные водные каналы), что ведет к усилению действия АДГ [63].

*Фактором риска* является доза препарата.

*Клиническая картина* ГН на фоне приема алкилирующих агентов может быть выраженной – наблюдаются судороги, вялость, изменения поведения [64]. Обычно симптомы ГН развиваются в течение 4–12 часов после назначения ЛС данной группы, купируются в течение суток.

В настоящее время происходит быстрое развитие **таргетной терапии**, появляется множество препаратов, которые направлены на определенные процессы или белки именно в опухолевых клетках. Ниже перечислены те группы таргетных препаратов и их представителей, на фоне которых может развиваться ГН: EGFR (epidermal growth factor receptor [рецептор эпидермального фактора роста]); таргетная терапия – препаратами-индукторами ГН из этой группы являются бриваниб, бевацизумаб [65, 66]; ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin [мишень рапамицина млекопитающих]) – темсиролимус, эверолимус [67, 68]; ингибиторы контроль-

ных точек иммунного ответа – ниволумаб, пембролизумаб [69]; анти-CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 [антиген цитотоксического Т-лимфоцита 4]) антитела – ипилимумаб [70]; ингибиторы тирозинкиназ – иматиниб [71]; ингибиторы протеасом – бортезомиб [72]. ЛИ ГН может развиваться на фоне приема препаратов каждой из этих групп, ее распространенность активно изучается. Наиболее частый патофизиологический механизм – развитие СНСАДГ [10]. Подходы к лечению ГН, возникшей на фоне применения таргетных препаратов, не отличаются от таковых при действии традиционных химиотерапевтических препаратов.

### **Лечение ГН, индуцированной противоопухолевыми препаратами**

Ключевым аспектом в лечении ЛИ ГН, индуцированной противоопухолевыми ЛС, является определение ее этиопатогенеза: самым частым механизмом развития ЛИ ГН является СНСАДГ. При подтверждении СНСАДГ (критерии F. C. Bartter и W. B. Schwartz [73], критерии J. G. Verbalis [74]) следует по возможности отменить препарат-индуктор. Необходимо также ограничить количество потребляемой жидкости до 800–1000 мл/сут, что является основой лечения данного синдрома. Решение о назначении гипертонического раствора хлорида натрия должно приниматься индивидуально [75]. В случае приема циклофосфида характерна тяжелая острая (<48 ч) ЛИ ГН, что требует назначения 3 % гипертонического раствора хлорида натрия для предотвращения судорог и иных неврологических осложнений [60]. В случае хронической (>48 ч) ЛИ ГН ее необходимо корректировать постепенно – повышение уровня натрия должно составлять 4–6 ммоль/л в сутки, не более 8 ммоль/л в сутки для профилактики развития осмотического демиелинизирующего синдрома [46].

Для терапии сольтеряющей почки используется пероральное или внутривенное назначение хлорида натрия. Возможно использование флудрокортизона [58].

### **Профилактика ГН, индуцированной противоопухолевыми препаратами**

Для профилактики ГН, индуцированной противоопухолевыми препаратами, необходимо определять уровень натрия в динамике [10]. Так как рвота, обусловленная химиотерапией, вносит свой вклад в развитие ГН, возможно назначение противорвотных средств, таких как ондансетрон [76]. Имеются данные о том, что специфические меры не являются необходимыми для профилактики циклофосфамид-индуцированной ГН, достаточно лишь определения факторов риска [77].

### **Опиоидные анальгетики**

Представители данной группы ЛС, такие как трамадол и кодеин, могут приводить к развитию ЛИ ГН: наблюдается четкая временная взаимосвязь между началом терапии опиоидами и госпитализаций в связи с ГН. Однако увеличения риска развития ГН во время долговременной терапии, напротив, не наблюдалось [12].

*Распространенность.* Согласно базе данных фармаконадзора во Франции, частота ЛИ ГН, ассоциированной с лечением опиоидными анальгетиками, составляет 2,1 % [78].

*Патофизиологический (-ие) механизм (-ы).* ГН на фоне приема трамадола и кодеина возникает из-за стимуляции высвобождения АДГ [12]. При применении трамадола также возможно ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина – механизм аналогичен таковому при развитии ЛИ ГН на фоне приема антидепрессантов [78].

*Факторы риска* – пожилой возраст и полипрагмазия [79].

*Клиническая картина.* После начала терапии опиоидными анальгетиками наблюдается быстрое снижение уровня натрия. Клиническая картина опиоид-индуцированной ГН неспецифична, соответствует таковой при других этиологических факторах снижения уровня натрия [80]. Может проявляться спутанностью сознания, судорогами и падениями [81].

*Лечение.* Отмена препарата-индуктора и ограничение жидкости обеспечивают нормализацию уровня натрия [82]. Однако зачастую отмена препарата, особенно при сильном болевом синдроме, невозможна. Следует тщательно взвешивать соотношение польза/риск при решении об отмене препарата, так как боль сама по себе может усиливать ГН.

### **Заключение**

ГН является одной из значимых водно-электролитных нарушений. Снижение уровня натрия может приводить к тяжелым неврологическим нарушениям, а также падениям и повышенному риску переломов. Поэтому так важно своевременно профилактировать и эффективно лечить данное состояние. Одним из важных модифицируемых факторов риска ГН является прием определенных ЛС. Четко доказана связь между ГН и приемом таких препаратов, как антидепрессанты, антипсихотические, противоэpileптические препараты. Сложным является вопрос ЛИ ГН у онкологических больных – к снижению уровня натрия может приводить основное заболевание, противоопухолевая терапия, в том числе таргетная, и сопутствующая терапия опиоидными анальгетиками, антидепрессантами, противосудорожными препаратами. Настороженность практикующих врачей в отношении неврологической симптоматики и динамическая оценка уровня натрия на фоне терапии данными препаратами будет способствовать эффективной профилактике, ранней диагностике и, следовательно, эффективному лечению ЛИ ГН.

### **Список литературы / References**

1. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. J Am Soc Nephrol. 2017;28(5):1340–1349. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101139>.
2. Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. Indian J Endocrinol Metab. 2014;18(6):760–771. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.141320>.
3. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis. 2008;52(1):144–53. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.004>.
4. Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, Milionis H. Hyponatremia-Inducing Drugs. Frontiers of Hormone Research. 2019;52:167–177. <https://doi.org/10.1159/000493246>.
5. Liamis G, Christidis D, Alexandridis G, Bairaktari E, Madias NE, Elisaf M. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. J Investig Med. 2007;55(1):36–44. <https://doi.org/10.2310/6650.2007.06027>.

6. Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *Am J Med.* 2011;124(11):1064–72. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.06.031>.
7. Sahoo S, Grover S. Hyponatremia and psychotropics. *Journal of Geriatric Mental Health.* 2016;3(2):108. <https://doi.org/10.4103/2348-9995.195604>.
8. 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. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(3):231–7. <https://doi.org/10.1002/gps.591>.
9. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(1):77–87. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1248399>.
10. Krishnamurthy A, Bhattacharya S, Lathia T, Kantroo V, Kalka S, Dutta D. Anticancer Medications and Sodium Dysmetabolism. *Eur Endocrinol.* 2020;16(2):122–130. <https://doi.org/10.17925/EE.2020.16.2.122>.
11. 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):FC 01-FC 03. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2018/31983.11754>.
12. Falhammar H, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Tramadol- and codeine-induced severe hyponatremia: A Swedish population-based case-control study. *Eur J Intern Med.* 2019;69:20–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.006>.
13. 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. *Eur J Intern Med.* 2019;59:65–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.012>.
14. Luzecky MH, Burman KD, Schultz ER. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with amitriptyline administration. *South Med J.* 1974;67(4):495–7. <https://doi.org/10.1097/00007611-197404000-00027>.
15. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, van den Akker VG, Hodiamont PP, Goldschmidt HM, Egberts AC. Association between antidepressant drug use and hyponatremia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(4):363–9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01550.x>.
16. Liu BA, Mitthmann 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. *CMAJ.* 1996;155(5):519–27.
17. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother.* 2006;40(9):1618–22. <https://doi.org/10.1345/aph.1G293>.
18. Patterson JH. The impact of hyponatremia. *Pharmacotherapy.* 2011;31(5):5S–8S. <https://doi.org/10.1592/phco.31.5.S5>.
19. Staab JP, Yerkes SA, Cheney EM, Clayton AH. Transient SIADH associated with fluoxetine. *Am J Psychiatry.* 1990;147(11):1569–70. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.11.1569b>.
20. Flint AJ, Crosby J, Genik JL. Recurrent hyponatremia associated with fluoxetine and paroxetine. *Am J Psychiatry.* 1996;153(1):134. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.1.134a>.
21. Mogi T, Yoshino A, Ikemoto G, Nomura S. Mirtazapine as an alternative for selective-serotonin-reuptake-inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66(1):80. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02297.x>.
22. Grover S, Kattharaghatta Girigowda V, Aggarwal M, Malhotra N. Catatonias associated with hyponatremia treated with electroconvulsive therapy. *J ECT.* 2012;28(3):e33–4. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182545192>.
23. Brent RH, Chodoff C. ECT as a possible treatment for SIADH: Case report. *J Clin Psychiatry.* 1982;43(2):73–4.
24. Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: etiology, differential, and treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9(3):236–41. <https://doi.org/10.1007/s11920-007-0025-7>.
25. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf.* 2010;33(2):101–14. <https://doi.org/10.2165/11319070-000000000-00000>.
26. Anderson IK, Martin GR, Ramage AG. Central administration of 5-HT activates 5-HT<sub>1A</sub> receptors to cause sympathoexcitation and 5-HT<sub>2/5-HT<sub>1C</sub></sub> receptors to release vasopressin in anesthetized rats. *Br J Pharmacol.* 1992;107(4):1020–8. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb13401.x>.
27. Ali SN, Bazzano LA. Hyponatremia in Association With Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review of Case Reports. *Ochsner J.* 2018;18(3):230–235. <https://doi.org/10.31486/oj.17.0059>.
28. Ohsawa H, Kishimoto T, Hirai M, Shimayoshi N, Matsumura K, Oribe H. An epidemiological study on hyponatremia in psychiatric patients in mental hospitals in Nara Prefecture. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1992;46(4):883–9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1992.tb02856.x>.
29. de Leon J, Verghese C, Stanilla JK, Lawrence T, Simpson GM. Treatment of polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients. Can clozapine be a new option? *Neuropsychopharmacology.* 1995;12(2):133–8. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(94\)00069-C](https://doi.org/10.1016/0893-133X(94)00069-C).
30. Leadbetter RA, Shetty MS, Pavalonis D, Higgins P. Risperidone treatment in polydipsia and intermittent hyponatremia. *Schizophrenia Research.* 1997;24(1–2):194–195. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(97\)82557-1](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(97)82557-1).
31. Phull J, Davies S. Life-threatening hyponatraemia and intramuscular olanzapine: the world's longest therapeutic trial. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr0820114671. <https://doi.org/10.1136/bcr.08.2011.4671>.
32. Salawu F, Danburam A. Hyponatraemia during low-dose carbamazepine therapy. *Ann Afr Med.* 2007;6(4):207–8. <https://doi.org/10.4103/1596-3519.55693>.
33. Pendlebury SC, Moses DK, Eadie MJ. Hyponatraemia during oxcarbazepine therapy. *Hum Toxicol.* 1989;8(5):337–44. <https://doi.org/10.1177/096032718900800501>.
34. Berghuis B, de Haan GJ, van den Broek MP, Sander JW, Lindhout D, Koelman BP. Epidemiology, pathophysiology and putative genetic basis of carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia. *Eur J Neurol.* 2016;23(9):1393–9. <https://doi.org/10.1111/ene.13069>.
35. Kuz GM, Manssourian A. Carbamazepine-induced hyponatremia: assessment of risk factors. *Ann Pharmacother.* 2005;39(11):1943–6. <https://doi.org/10.1345/aph.1G209>.
36. Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology.* 2005;65(12):1976–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000188819.45330.90>.
37. Kuflyay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003;4(2):175–80. [https://doi.org/10.1016/s1525-5050\(03\)00037-4](https://doi.org/10.1016/s1525-5050(03)00037-4).
38. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol.* 2002;22(1):27–39. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33046>.
39. Holtschmidt-Täschner B, Soyka M. Hyponatremia-induced seizure during carbamazepine treatment. *World J Biol Psychiatry.* 2007;8(1):51–3. <https://doi.org/10.1080/15622970600960157>.
40. Letmaier M, Painold A, Holl AK, Vergin H, Engel R, Konstantinidis A, Kasper S, Grohmann R. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(6):739–48. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001192>.
41. Ortenzi A, Paggi A, Foschi N, Sabbatini D, Pistoli E. Oxcarbazepine and adverse events: impact of age, dosage, metabolite serum concentrations and concomitant antiepileptic therapy. *Funct Neurol.* 2008;23(2):97–100.
42. 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. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.11.015>.
43. Staikou C, Mani A, Petropoulos G. Perioperative management of a parturient with hyponatraemia due to carbamazepine therapy. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21(1):93–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2011.10.006>.
44. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia.* 1994;35(1):181–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02930.x>.
45. Morimoto M, Suzuki I, Shimakawa S, Hashimoto T, Nakatsu T, Hamada S, Kyotani S. Three cases in which drug-induced hyponatremia was improved by replacing carbamazepine with lacosamide. *Clin Case Rep.* 2020;8(7):1166–1170. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2857>.
46. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126(10):S1–42. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.006>.
47. Berardi R, Rinaldi S, Caramanti M, Grohè C, Santoni M, Morgese F, Tornai M, Savini A, Fiordoliva I, Cascinu S. Hyponatremia in cancer patients: Time for a new approach. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;102:15–25. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.03.010>.
48. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Luffy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev.* 2010;31(1):98–132. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0009>.
49. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Кочетков А. И., Остроумова Т. М., Клепикова М. В., Аляутдинова И. А., Голобородова И. В. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека.* 2020;6:113–126.
50. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Alyautdinova IA, Goloborodova IV. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Farmateca.* 2020;6:113–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
51. Janczar S, Zalewska-Szewczyk B, Mlynarski W. Severe Hyponatremia in a Single-Center Series of 84 Homogeneously Treated Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(2):e54–e58. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000758>.
52. Hammond IW, Ferguson JA, Kwong K, Muniz E, Delisle F. Hyponatremia and syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone reported with the use of Vincristine: an over-representation of Asians? *Pharmacoevidentiol Drug Saf.* 2002;11(3):229–34. <https://doi.org/10.1002/pds.695>.
53. Moriyama B, Henning SA, Leung J, Falade-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, Walsh TJ. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses.* 2012;55(4):290–7. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2011.02158.x>.
54. Liapis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs. *Eur J Pharmacol.* 2016;777:78–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.02.064>.
55. Castillo J, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist.* 2012;17(6):756–65. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0400>.
56. Hatakeyama S, Shida T, Yamaguchi H. Risk Factors for Severe Hyponatremia Related to Cisplatin: A Retrospective Case-Control Study. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(11):1891–1897. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00477>.

56. 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. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12813>.
57. Kwon DY, Han GH, Ulak R, Ki KD, Lee JM, Lee SK. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following irinotecan-cisplatin administration as a treatment for recurrent ovarian clear cell carcinoma. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(1):115–117. <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.1.115>.
58. Kurtzberg J, Dennis VW, Kinney TR. Cisplatin-induced renal salt wasting. *Med Pediatr Oncol*. 1984;12(2):150–4. <https://doi.org/10.1002/mpo.2950120219>.
59. Tan AC, Marx GM. Cisplatin-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) with life-threatening hyponatraemia. *BMJ Case Rep*. 2018;2018: bcr2017222948. Published 2018 Jan 31. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222948>.
60. Lee YC, Park JS, Lee CH, Bae SC, Kim IS, Kang CM, Kim GH. Hyponatraemia induced by low-dose intravenous pulse cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1520–4. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp657>.
61. DeFronzo RA, Braine H, Colvin M, Davis PJ. Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy. Time course and relation to drug activation. *Ann Intern Med*. 1973;78(6):861–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-78-6-861>.
62. Oberlin O, Fawaz O, Rey A, Naudet 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. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5350–5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5257>.
63. Park SJ, Kim JH, Shin JI. Insight on mechanism of hyponatraemia induced by low-dose intravenous pulse cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3453. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq429>.
64. Clifton K, Barnett C, Martinez A, Karuturi M, Saleem S, Litton J. Severe hyponatremia following cyclophosphamide infusion in breast cancer patients. *Breast J*. 2018;24(4):691–692. <https://doi.org/10.1111/tbj.13026>.
65. 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. *PLoS One*. 2016;11(5): e0152079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152079>.
66. Wu PF, Lin CH, Kuo CH, Chen WW, Yeh DC, Liao HW, Huang SM, Cheng AL, Lu YS. A pilot study of bevacizumab combined with etoposide and cisplatin in breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis. *BMC Cancer*. 2015;15:299. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1290-1>.
67. Yeo W, Chan SL, Mo FK, Chu CM, Hui JW, Tong JH, Chan AW, Koh J, Hui EP, Loong H, Lee K, Li L, Ma B, To KF, Yu SC. Phase I/II study of temsirolimus for patients with unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC): a correlative study to explore potential biomarkers for response. *BMC Cancer*. 2015;15:395. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1334-6>.
68. Saba NF, Hurwitz SJ, Magliocco K, Kim S, Owonikoko TK, Harvey D, Ramalingam SS, Chen Z, Rogerio J, Mendel J, Kono SA, Lewis C, Chen AY, Higgins K, El-Deiry M, Wadsworth T, Beitler JJ, Shin DM, Sun SY, Khuri FR. Phase I and pharmacokinetic study of everolimus in combination with cetuximab and carboplatin for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2014;120(24):3940–51. <https://doi.org/10.1002/cncr.28965>.
69. 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. *Front Oncol*. 2020;10:779. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00779>.
70. Barnard ZR, Walcott BP, Kahle KT, Nahed BV, Coumans JV. Hyponatremia associated with Ipilimumab-induced hypophysitis. *Med Oncol*. 2012;29(1):374–7. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9794-7>.
71. Liapis K, Apostolidis J, Charitaki E, Panitsas F, Harhalakis N, Nikiforakis E. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with imatinib. *Ann Pharmacother*. 2008;42(12):1882–6. <https://doi.org/10.1345/aph.1L410>.
72. Peng B, Chen H, Lou X. Bortezomib-induced syndrome of inappropriate antidiuresis in a patient with multiple myeloma: A case report and literature review. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017;55(12):910–914. <https://doi.org/10.5414/CPT203109>.
73. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. 1967;42(5):790–806. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(67\)90096-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90096-4).
74. Verbalis JG. Hyponatraemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1989;3(2):499–530. [https://doi.org/10.1016/s0950-351x\(89\)80013-8](https://doi.org/10.1016/s0950-351x(89)80013-8).
75. Gross P. Clinical management of SIADH. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012;3(2):61–73. <https://doi.org/10.1177/2042018812437561>.
76. Costa AL, Abreu C, Pacheco TR, Macedo D, Sousa AR, Pulido C, Quintela A, Costa L. Prevention of Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Oral Anticancer Therapies for Solid Tumors. *Biomed Res Int*. 2015;2015:309601. <https://doi.org/10.1155/2015/309601>.
77. Tono Y, Mizuno T, Oda H. Low-dose cyclophosphamide-induced hyponatremia in primary breast cancer. *Clin Case Rep Rev*. 2020;6(4). <https://doi.org/10.15761/ccrr.1000491>.
78. Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Falhammar H, Nathanson D, Mannheimer B. Differences in Associations of Antidepressants and Hospitalization Due to Hyponatremia. *Am J Med*. 2018;131(1):56–63. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.07.025>.
79. Liams G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med*. 2013;126(3):256–63. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.037>.
80. Sterns R. Causes of hyponatremia in adults. Доступно по <http://www.upToDate.com/contents/causes-of-hypotonic-hyponatremia-in-adults/> Ссылка активна на 08.08.2021
81. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, Montastruc JL, Azoulay L. Tramadol for non-cancer pain and the risk of hyponatremia. *Am J Med*. 2015;128(4):418–25.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.046>.
82. Le Berre JP, Desrame J, Lecoules S, Coutant G, Bechade D, Algayres JP. Hyponatremie due au tramadol [Hyponatremia due to tramadol]. *Rev Med Interne*. 2007;28(12):888–9. French. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2007.06.011>.

Статья поступила / Received 30.08.2021  
Получена после рецензирования / Revised 02.09.2021  
Принята в печать / Accepted 07.09.2021

## Сведения об авторах

**Листратов Александр Иванович**, ординатор 2-го года кафедры терапии и полиморбидной патологии<sup>1</sup>. E-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0401-1132

**Комарова Анна Григорьевна**, к.м.н., зам. главного врача<sup>2</sup>. E-mail: bellis-06@mail.ru

**Алешкович Елена Валерьевна**, к.м.н., зав. кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда<sup>2</sup>. E-mail: elena.aleshkovitch@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3426-5467

**Величко Мария Владимировна**, врач-невролог неврологического отделения<sup>3</sup>. E-mail: m-rykova@list.ru.

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, проф., д.м.н., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии<sup>1</sup>, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней<sup>4</sup>. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585.

<sup>1</sup>Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФБГУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница», г. Сергиев Посад

<sup>4</sup>Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

**Автор для переписки:** Остроумова Ольга Дмитриевна, E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

**Для цитирования:** Листратов А.И., Комарова А.Г., Алешкович Е.В., Величко М.В., Остроумова О.Д. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипонатриемии. Фокус на препараты, применяемые в неврологии и онкологии. Медицинский алфавит. 2021; (23): 92–99. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-92-99>

## About authors

**Listratov Alexander I.**, 2st year resident of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology<sup>1</sup>. E-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0401-1132

**Komarova Anna G.**, PhD Med, Deputy Chief Physician<sup>2</sup>. E-mail: bellis-06@mail.ru

**Aleshkovich Elena V.**, PhD Med, Head of the Cardiology Department for patients with acute myocardial infarction No. 4<sup>2</sup>. E-mail: elena.aleshkovitch@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3426-5467

**Velichko Maria V.**, Neurological Department<sup>3</sup>. E-mail: m-rykova@list.ru.

**Ostroumova Olga D.**, DM Sci, Professor, head of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology<sup>1</sup>, Professor of Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases<sup>4</sup>. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

<sup>1</sup>Dept of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Sergiev Posad District Hospital, Sergiev Posad, Russia

<sup>4</sup>Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Corresponding author:** Olga D. Ostroumova. E-mail ostroumova.olga@mail.ru

**For citation:** Listratov A.I., Komarova A.G., Aleshkovich E.V., Velichko M.V., Ostroumova O.D. Drugs associated with drug-induced hyponatremia. *Medical alphabet*. 2021; (23): 92–99. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-92-99>