

Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипонатриемии

Антигипертензивные препараты и ингибиторы протонной помпы

А. И. Листратов¹, Е. В. Алешкович², О. Д. Остроумова^{1,3}

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

³Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Гипонатриемия (ГН) является одним из ведущих водно-электролитных нарушений в повседневной врачебной практике. Снижение уровня натрия опасно развитием различных осложнений. Поэтому для эффективной профилактики ГН и ее осложнений особое внимание следует уделять модифицируемым факторам риска. Одной из важных причин, приводящих к ГН, являются лекарственные средства (ЛС). Наиболее часто ГН развивается на фоне терапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Факторами риска ее развития являются тиазид-индуцированная ГН в анамнезе, пожилой возраст, женский пол, низкая масса тела и гипокалиемия. Проблема тиазид-индуцированной ГН требует дальнейшего изучения патогенетических механизмов и определения генетических факторов, лежащих в ее основе. Необходимо также помнить о возможности развития ГН на фоне таких препаратов, широко применяемых в терапевтической практике, как блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ингибиторы протонной помпы (ИПП). У пациентов, получающих терапию перечисленными препаратами, необходимо уделять внимание возможным клиническим проявлениям ГН и определять уровень натрия в динамике, что позволит эффективно профилировать развитие данного нарушения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипонатриемия, лекарственно-индуцированная гипонатриемия, нежелательные реакции, лекарственные средства, тиазидные диуретики, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторы протонной помпы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drugs associated with drug-induced hyponatremia Focus on antihypertensive drugs and proton pump inhibitors

A. I. Listratov¹, E. V. Aleshckovich², O. D. Ostroumova^{1,3}

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Hyponatremia (HN) is one of the leading water-electrolyte disorders in daily medical practice. A decrease in sodium level is dangerous with the development of various complications. Therefore, for effective prevention of HN and its complications, special attention should be paid to modifiable risk factors. One of the important causes leading to HN is drugs. Most often, HN develops during therapy with thiazide and thiazide-like diuretics. Risk factors for its development are history of thiazide-induced HN, advanced age, female sex, low body weight, and hypokalemia. The problem of thiazide-induced HN requires further study of the pathogenetic mechanisms and determination of the genetic factors underlying it. It is also necessary to remember about the possibility of HN development against the background of such drugs widely used in therapeutic practice as blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system and proton pump inhibitors. In patients receiving therapy with the listed drugs, it is necessary to pay attention to the possible clinical manifestations of HN and to determine the sodium level in dynamics, which will effectively prevent the development of this disorder.

KEY WORDS: hyponatremia, drug-induced hyponatremia, adverse drug reaction, drugs, thiazide diuretics, RAAS blockers, proton pump 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 – лекарственно-индуцированная
ЛИ ГН – лекарственно-индуцированная гипонатриемия

ЛС – лекарственное (–ые) средство (–а)
НР – нежелательные реакции
ОЦК – объем циркулирующей крови
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СНСАДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
PGT – prostaglandin transporter (транспортер простагландина)

Гипонатриемия (ГН) – снижение концентрации натрия в сыворотке крови. ГН является одним из самых значимых в клинической практике дизэлектrolитных нарушений [1]. Снижение уровня натрия встречается чаще, чем прочие нарушения баланса ионов, и может приводить к различным осложнениям. Для острой ГН более характерны неврологические осложнения, такие как нарушения сознания вплоть до комы, судороги, для хронической – увеличение частоты падений и переломов, когнитивный дефицит [2]. Следовательно, очень важно знать об этиологических факторах ГН, особенно о тех, которые являются модифицируемыми, и профилактировать развитие данного нарушения. Одним из ведущих факторов снижения уровня натрия является прием некоторых лекарственных средств (ЛС), в таком случае используется понятие лекарственно-индуцированной (ЛИ) ГН [3]. В данной статье будут обсуждаться отдельные препараты, применяемые в повседневной терапевтической практике, прием которых может приводить к развитию ЛИ ГН.

Авторы работ, посвященных как ГН в целом, так и ЛИ ГН в частности, сходятся во мнении, что одной из ведущих причин снижения уровня натрия является прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков [4]. Частота развития ГН на фоне приема гидрохлоротиазида (ГХТ) достигает 38,7 % [5]. Кроме того, риск госпитализации в связи с ГН в течение первой недели с начала терапии тиазидами возрастает почти в 50 раз [6]. Несколько менее изучена связь ГН с приемом таких чрезвычайно широко применяемых в повседневной врачебной практике групп ЛС, как блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [7, 8]. Однако в последние годы проблема ЛИ ГН на фоне приема данных препаратов привлекает к себе пристальное внимание исследователей ввиду того, что терапию данными препаратами получают миллионы пациентов по всему миру, поэтому даже не очень широко распространенная нежелательная реакция (НР) может иметь важное значение. Так, уже имеются данные о том, что распространенность ЛИ ГН на фоне приема блокаторов РААС может достигать 50 % [7]. А связь между приемом ИПП и госпитализацией в связи с ГН установлена в популяционных исследованиях [8].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

К тиазидным диуретикам относят ГХТ, хлорталид, к тиазидоподобным – индапамид и хлорталидон. Эти две подгруппы диуретиков имеют сходный механизм действия – ингибирование тиазид-чувствительного натрий-хлорного котранспортера в дистальных извитых канальцах, который ответственен за реабсорбцию 5–7 % Na^+ в почках [9]. Тиазидоподобные диуретики по химической структуре похожи на тиазидные, но все-таки имеют некоторые отличия. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики применяются в качестве антигипертензивных препаратов уже более 60 лет, и в настоящее время они по-прежнему находятся среди пяти основных классов антигипертензивных препаратов [10]. Их эффективность в предотвращении всех вариантов сердечно-сосудистых

осложнений и смертности подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), исследованиях реальной клинической практики и метаанализах [10]. Однако данные препараты имеют ряд побочных эффектов, среди них и развитие тиазид-индуцированной ГН.

Актуальность

ГН, индуцированная приемом тиазидов, имеет очень важное клиническое значение. Тиазидные диуретики являются частой причиной ГН у госпитализированных пациентов: частота ГН на фоне приема тиазидных диуретиков оценивается в 11 % [11]. 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 [12]. Прием тиазидов может приводить и к тяжелой ГН: так, на фоне лечения тиазидами риск развития тяжелой ГН в восемь раз выше по сравнению с теми, кто не получает подобную терапию [13]. Согласно шведскому популяционному исследованию, терапия тиазидами ассоциирована с более чем трехкратным увеличением риска госпитализации в связи с ГН [6]. По данным другого исследования, терапия диуретиками данного класса присутствует чаще, чем у каждого четвертого госпитализированного пациента с ГН, причем риск госпитализации возрастает сразу после начала приема тиазидов и является наиболее значимым в течение месяца после инициации терапии [6]. Особое внимание, согласно результатам исследований, необходимо обратить на первую неделю после начала терапии тиазидными диуретиками: риск госпитализации в связи с ГН на данном временном отрезке возрастает почти в 50 (!) раз, а затем с течением времени прогрессивно снижается, однако все равно остается повышенным [6].

Большинство приведенных данных относятся именно к тиазидным диуретикам, либо в исследованиях не анализировались тиазидные и тиазидоподобные диуретики по отдельности, в отношении последних данных литературы существенно меньше. Однако существуют работы, в которых проводилось сравнение данных подгрупп диуретиков. Так, согласно ретроспективному исследованию, проведенному в Саудовской Аравии [5], частота ГН достигает 38,7 % на фоне приема ГХТ, а на фоне приема индапамида развивается с частотой 37,3 %. Частота развития хлорталидон-индуцированной ГН составляет 4,1 % [14]. Однако оценки, приведенные в разных работах, не следует напрямую сравнивать между собой ввиду различного дизайна исследований. Так, согласно данным J. Van Blijderveen и соавт. [15], на фоне приема хлорталидона в эквивалентной дозе, по сравнению с ГХТ, риск ГН возрастает. Однако для контроля артериального давления доза хлорталидона обычно ниже, что компенсирует увеличение риска развития ГН. В то же время, согласно результатам другого популяционного исследования, у лиц старше 66 лет прием хлорталидона был ассоциирован с повышением риска госпитализации в связи с ГН в 1,7 раза по сравнению с ГХТ [16]. Такие различия послужили причиной проведения метаанализа, в котором сравнивались эффективность и безопасность

тиазидных диуретиков по сравнению с тиазидоподобными. Согласно его результатам, риск развития ГН на фоне приема обеих групп ЛС не различался [17].

Впрочем, при обсуждении вопроса о распространенности тиазид-индуцированной ГН необходимо отметить, что в метаанализах и данных регистров значительная часть пациентов получали различные препараты-индукторы ЛИ ГН помимо тиазидов, такие, как, например, антидепрессанты [18, 19]. Следовательно, при подозрении на тиазид-индуцированную ГН для выявления возможного (-ых) препарата (-ов)-индуктора (-ов) необходим очень тщательный сбор фармакологического анамнеза по определенной схеме [20].

Патофизиологические механизмы

Несмотря на то что ГН является известной и хорошо изученной НР тиазидных диуретиков, ее патогенез остается полностью не исследованным. Тиазидные диуретики вызывают ГН за счет нескольких механизмов: ингибирования реабсорбции натрия, как ни парадоксально – нарушения экскреции свободной воды и задержки жидкости, повышенного потребления жидкости и других, более сложных механизмов, которые в настоящее время активно изучаются [21].

Нарушение реабсорбции натрия. Тиазиды ингибируют натрий-хлорный котранспортер, который реабсорбирует Na^+ и Cl^- в дистальных извитых канальцах, тем самым оказывая максимальное влияние на разбавление мочи [22].

Нарушение экскреции свободной жидкости может быть опосредовано несколькими механизмами. К ним относятся снижение поступления фильтрата к дистальным канальцам за счет снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и увеличение реабсорбции в проксимальных канальцах [23, 24]. Кроме того, тиазиды увеличивают проницаемость собирательных трубочек [24]. Проницаемость увеличивается как антидиуретическим гормон (АДГ)-зависимым, так и АДГ-независимым путями. Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) ведет к нарушению концентрационной способности почек за счет уменьшения поступления жидкости в сегменты нефрона, ответственные за процессы реабсорбции, а также стимулирует независимую от осмолярности крови секрецию АДГ [22]. В свою очередь, АДГ-независимый механизм увеличения проницаемости осуществляется путем увеличения концентрации простагландина E_2 в просвете канальца, что приводит к активации аквапоринов A_2 в отсутствие АДГ и снижению экскреции свободной воды [21]. Также тиазиды *in vitro* обладают прямым влиянием на проницаемость собирательных трубочек независимо от АДГ [25, 26]. Имеются сообщения о парадоксальном антидиуретическом эффекте ГХТ, связанном с нарушением регуляции аквапорина-2 в случае нефрогенного несахарного диабета [27].

Повышенное потребление воды. У некоторых пациентов с тиазид-индуцированной ГН наблюдались повышенное потребление жидкости и набор веса по сравнению с пациентами контрольной группы [28, 29]. Следовательно, на фоне приема тиазидов может наблюдаться увеличение потребления воды. Однако увеличенное потребление само по себе не будет приводить к ГН без нарушения выведения свободной воды. Поэтому данный механизм вносит лишь дополнительный вклад к снижению выведения свободной жидкости.

У лиц с тиазид-индуцированной ГН эти механизмы могут быть иметь разную степень выраженности, что может объяснять вариативность клинической картины. Многообразие патофизиологических механизмов развития тиазид-индуцированной ГН обуславливает и разницу в частоте ее возникновения на фоне приема тиазидов и на фоне петлевых диуретиков. Петлевые диуретики крайне редко приводят к развитию ГН в связи с другой локализацией их действия в нефроне: в противоположность тиазидам, петлевые диуретики ингибируют реабсорбцию хлорида натрия в восходящей части петли Генле [30]. Реабсорбция хлорида натрия в данной части нефрона в норме является первым этапом в образовании гипертонического раствора в медулярном интерстиции, и петлевые диуретики в основном влияют на концентрацию мочи, ограничивая задержку воды и развитие ГН, и даже могут в некоторых случаях использоваться для коррекции уровня натрия [31].

Факторы риска

Факторами риска развития тиазид-индуцированной ГН являются пожилой возраст, наличие в анамнезе ЛИ ГН на фоне приема тиазидных диуретиков, низкая масса тела пациента, женский пол, а также наличие сопутствующей гипокалиемии [11, 33]. Согласно некоторым исследованиям, сахарный диабет второго типа также являлся фактором риска развития ГН [5]. Литературные данные о том, что более высокая доза тиазидов является фактором риска ЛИ ГН, противоречивы: имеются результаты исследований, подтверждающие, что тиазид-индуцированная ГН является дозозависимой [32], но имеются также и данные о том, что риск развития тиазид-индуцированной ГН не зависит от дозы препарата [34].

Пожилой возраст. Предрасположенность к развитию ГН на фоне приема тиазидов в пожилом возрасте связана с меньшей эффективностью выведения свободной воды почками у лиц данной возрастной группы [35]. В ситуации, если у пациента, особенно пожилого, ранее уже были случаи развития ЛИ ГН на фоне приема тиазидных диуретиков, можно предположить, что у него снижена способность к разбавлению мочи и, следовательно, имеется предрасположенность к развитию ЛИ ГН в настоящее время [35].

Низкая масса тела. До конца неясно, почему снижение веса является фактором риска развития ГН. Возможно, это связано с тем, что у лиц с меньшим весом тела концентрация натрия изменяется в большей степени [36].

Женский пол является статистически значимым фактором риска тиазид-индуцированной ГН [21]. В исследованиях до 80 % пациентов с тиазид-индуцированной ГН были женского пола [21, 33]. Возможно, это связано с более низкой массой тела у женщин либо обусловлено гендерными физиологическими различиями [37]. У женщин обнаружена более выраженная экспрессия тиазид-сенситивного натрий-хлорного котранспортера, следовательно, ингибирование данного котранспортера тиазидами приводит к большим потерям натрия у женщин по сравнению с мужчинами [21]. Кроме того, у женщин может быть нарушена экскреция свободной воды.

Доза препарата. Данные о дозозависимом эффекте тиазидов на развитие ГН являются весьма противоречивыми. Имеются исследования, согласно которым высокая доза тиазидов является фактором риска развития ЛИ ГН – лишь 10 % случаев тиазид-индуцированной ГН возникали при применении данных ЛС в низкой дозе [11, 14, 38]. Более того, в некоторых исследованиях было обнаружено, что прием низкой дозы тиазидов увеличивает способность к выведению свободной воды и во многих случаях даже может приводить к нормализации уровня натрия в случаях пограничной ГН [39]. Но, с другой стороны, имеются данные о том, что индапамид пролонгированного высвобождения в дозе 1,5 мг приводил к развитию тяжелой (ниже 125 ммоль/л) ГН [40]. Вероятнее всего, тиазид-индуцированная ГН является дозозависимой НР, что подтверждается в большинстве исследований [41, 42].

При обсуждении данного вопроса необходимо упомянуть, что, хотя у некоторых пациентов, получающих терапию тиазидами, и развивается ЛИ ГН, в среднем уровень натрия в популяции таких пациентов остается неизменным, данный факт подразумевает наличие определенных подгрупп пациентов, приверженных к развитию данной НР [41]. Подтверждением этому может служить тот факт, что у пациентов с тиазид-индуцированной ГН в анамнезе наблюдался рецидив после возобновления терапии диуретиками этой группы, причем всего лишь после однократного приема препарата [28, 43]. Следовательно, можно предположить, что имеется генетическая предрасположенность к развитию ГН.

Генетические факторы. Предполагается, что белки, кодируемые дефектным геном, находятся в дистальном отделе нефрона и приводят к снижению реабсорбции натрия, неадекватной задержке жидкости или комбинации данных факторов [34]. Одним из таких генов-кандидатов для фармакогенетического тестирования был выбран ген *SLCO2A1*, кодирующий белок PGT (prostaglandin transporter [транспортер простагландина]) [44]. Данный ген-кандидат, возможно, играющий важную роль в развитии тиазид-индуцированной ГН, изучался в связи с тем, что один из его продуктов, PGT, регулирует процесс реабсорбции воды. А именно нарушения данного процесса, как считается, ассоциированы с развитием тиазид-индуцированной ГН [44]. Была обнаружена прямая связь между полиморфизмом гена *SLCO2A1* и развитием тиазид-индуцированной ГН: около половины пациентов с тиазид-индуцированной ГН являлись носителем однонуклеотидного полиморфизма данного гена [45]. Следовательно, снижение активности *SLCO2A1* в собирательных трубочках приводит к тиазид-индуцированной ГН путем увеличения проницаемости даже в отсутствие АДГ [45]. Данные фармакогенетических исследований могут помочь в ответе на вопрос, почему ГН развивается лишь у части пациентов, принимающих тиазиды. По мнению авторов, обнаруживших связь между генетическими особенностями и развитием ЛИ ГН на фоне тиазидов, возможное влияние генетических мутаций в гене *SLCO2A1* в обычных условиях компенсируется, но манифестирует при приеме тиазидов [44]. У носителей полиморфизмов данного гена комбинация влияния ЛС и увеличения проницаемости в собирательных трубочках из-за снижения активности гена приводит к развитию ЛИ ГН [44].

Гипокалиемия представляет собой еще один фактор риска ГН: снижение сывороточного калия ведет к компенсаторной транслокации ионов натрия из внеклеточной среды во внутриклеточное пространство, что также усугубляет дефицит натрия в крови и способствует развитию жажды. Кроме того, гипокалиемия, в том числе ассоциированная с приемом тиазидов, может потенцировать осморцептор-опосредованную секрецию АДГ [22].

Клиническая картина

Клинические проявления тиазид-индуцированной ГН схожи с таковыми, которые возникают при снижении уровня натрия вследствие других причин [46]. Клиника тиазид-индуцированной ГН проявляется по-разному, может развиваться остро либо постепенно, варьировать от умеренной до тяжелой, от асимптомной до симптомной. От 50 до 90 % описанных случаев ГН развивались в течение первых 2 недель от момента начала приема тиазидных диуретиков, в большинстве случаев снижение уровня натрия происходит в течение нескольких часов после назначения ЛС, а развитие тяжелой ГН – менее чем за 48 часов [30]. Однако необходимо отметить, что ГН может развиваться в любое время в период назначения препаратов этого класса [32]. Данное явление может объясняться тем, что после начала терапии возникает умеренная ГН, а с течением времени дополнительные факторы приводят к дальнейшему снижению уровня натрия и возникновению симптомов, что в конечном итоге может даже потребовать госпитализации пациента [6].

Умеренная ГН, при которой уровень сывороточного натрия составляет от 125 до 132 ммоль/л, обычно является асимптомной, хотя может сопровождаться появлением неспецифических симптомов, таких как тошнота или рвота [39]. Более выраженное снижение уровня натрия также может быть асимптомным, а может проявляться падениями, слабостью, тошнотой, рвотой, болью в животе [18]. Описана также манифестация в виде судорог, спутанности сознания, комы [38, 47]. Необходимо отметить, что указанные данные получены из исследований, в которых изучались различные диуретики, как тиазидные, так и тиазидоподобные.

В лабораторных данных, помимо снижения уровня натрия, наблюдается гипоурикемия вследствие увеличенной экскреции мочевой кислоты, азот мочевины, креатинин могут быть на нижней границе нормы [48, 49].

Лечение

Лечение тиазид-индуцированной ГН состоит из отмены диуретика, диеты с повышенным содержанием калия, ограничения потребляемой жидкости. У асимптомных пациентов чаще всего достаточно отменить тиазидный диуретик, ограничить потребляемую жидкость до 1000 мл в сутки и увеличить потребление соли, назначения физиологического раствора не требуется [39]. В более тяжелых случаях возможно назначение фуросемида, изотонического раствора хлорида натрия [32]. В случае развития острой (до 48 часов), тяжелой (ниже 125 ммоль/л) либо симптомной ГН, необходимо назначение 3-процентного гипертонического раствора хлорида натрия для профилактики вклинения головного мозга [1, 50]. У тех пациентов, у которых наблюдаются

низкие уровни мочевой кислоты, мочевины и креатинина, физиологический раствор не восстановит уровень концентрации натрия. В таких случаях предпочтительно назначение гипертонического раствора. Назначение фуросемида совместно с гипертоническим раствором может увеличить клиренс свободной воды и тем самым ускорить увеличение уровня натрия без перегрузки объемом [51]. В дальнейшем рекомендована также коррекция антигипертензивной терапии – замена тиазидного диуретика на блокатор кальциевых каналов, если это возможно [39].

Профилактика

Не следует назначать тиазиды тем пациентам, у которых уже имеется в анамнезе тиазид-индуцированная ГН [32]. Несмотря на то что в последних исследованиях говорится об отсутствии связи между дозировкой тиазидов и риском развития ГН, в некоторых работах такая связь все же наблюдалась, следовательно, для профилактики тиазид-индуцированной ГН терапию тиазидными диуретиками рекомендуется начинать с низких доз препаратов [39]. Кроме того, желательно определять уровень Na^+ в течение первых суток от начала терапии препаратами данного класса, поскольку на фоне терапии тиазидами, как уже было упомянуто выше, он может снизиться в течение нескольких часов после начала терапии данными ЛС [30]. Если степень снижения не превышает нескольких ммоль/л, следует продолжить терапию тиазидными диуретиками и повторно определить уровень натрия через 1–2 дня [52]. Кроме того, всех пациентов, получающих данную терапию, необходимо предупреждать о недопустимости потребления излишних объемов жидкости [52].

Таким образом, проблема тиазид-индуцированной ГН является чрезвычайно важной. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики очень широко применяются в повседневной практике и являются одной из ведущих причин ЛИ ГН. Согласно немногочисленным литературным данным, различия в частоте развития ГН на фоне этих двух подгрупп диуретиков не обнаружены. Патогенез развития снижения уровня натрия является сложным, многокомпонентным и до конца не изученным. Преобладание различных патогенетических механизмов обуславливает вариативность клинической картины, а генетические особенности, возможно, определяют предрасположенность к развитию к данного дизэлектrolитного нарушения. Ввиду широкой распространенности тиазид-индуцированной ГН необходимо обращать внимание на факторы риска ее возникновения, особенно тщательно мониторировать состояние больного и уровень натрия в сыворотке крови в первые недели от начала терапии и оценивать в динамике любые жалобы пациента, которые могут свидетельствовать о снижении уровня натрия. Несмотря на то что в последних исследованиях говорится об отсутствии связи между дозировкой тиазидов и риском развития ГН, в некоторых работах такая связь наблюдалась, поэтому терапию тиазидными диуретиками рекомендуется начинать с низких доз препаратов. Для разработки индивидуальной оценки риска развития ГН у каждого пациента из многих, получающих терапию данными препаратами, с целью повышения эффективности профилактических мероприятий необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов тиазид-индуци-

рованной ГН, проведение фармакогенетических исследований и разработка персонализированного подхода к назначению терапии тиазидными диуретиками.

Другие антигипертензивные препараты: блокаторы РААС

Связь между ГН и назначением таких антигипертензивных препаратов, как блокаторы РААС (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [иАПФ] и блокаторы рецепторов ангиотензина II [БРА]), в течение длительного времени не изучалась. Более того, иАПФ успешно использовались для восстановления сниженного уровня натрия у пациентов с сердечной недостаточностью, что связывали с улучшением способности почек к разведению [3, 53]. Лишь в последние несколько лет были опубликованы сначала отдельные случаи развития ГН на фоне терапии блокаторами РААС, такими как эналаприл, лизиноприл, рамиприл, а затем были выполнены популяционные и проспективные клинические исследования, подтверждающие данную связь [7, 54].

Распространенность ЛИ ГН на фоне приема иАПФ и БРА в целом может достигать 50,0%, составляя 60,0% для эналаприла и 12,5% для лозартана, однако данная разница между препаратами двух классов статистически незначима [54].

Патофизиологический механизм развития ЛИ ГН на фоне терапии иАПФ, как предполагается, обусловлен тем, что в головном мозге данные ЛС не ингибируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Ангиотензин I в головном мозге в увеличенных концентрациях превращается в ангиотензин II, что стимулирует жажду и секрецию АДГ [55]. Механизм развития ЛИ ГН на фоне терапии БРА объясняется снижением реабсорбции натрия [56].

Факторами риска являются пожилой и старческий возраст (отмечено, что частота развития ГН на фоне приема блокаторов РААС выше в группе пациентов 56–75 лет по сравнению с пациентами 44–55 лет [54]), мужской пол [54], исходный уровень Na^+ менее 140 ммоль/л [57].

Клиническая картина. Чаще всего ЛИ ГН на фоне приема блокаторов РААС является случайной находкой, обнаруживается преимущественно в течение месяца от начала терапии, хотя может развиваться и спустя годы после начала приема данных препаратов. Возможно, развитие ЛИ ГН провоцируется водной нагрузкой или другими внешними факторами, влияющими на скомпрометированный под действием иАПФ/БРА уровень секреции АДГ [57].

Лечение. Главное в лечении – это отмена препарата [57]: после отмены препарата-индуктора во всех случаях происходило восстановление уровня натрия в течение недели. Так как в случае повторного назначения иАПФ у некоторых пациентов происходил рецидив ЛИ ГН, дальнейшая терапия препаратами этой группы не рекомендуется. Предполагается, что БРА не влияет на секрецию АПФ, следовательно, в случае развития ЛИ ГН на фоне приема иАПФ может быть возможным назначение БРА для дальнейшей антигипертензивной терапии [57].

Таким образом, проблема ЛИ ГН, индуцированной блокаторами РААС, является сложной и до конца не изученной. Неясно, почему секреция АДГ на фоне приема препаратов данного класса оказывается нарушенной только

у небольшого числа пациентов, почему ГН наблюдалась на фоне лечения лишь некоторыми ЛС данной группы, хотя между препаратами-индукторами и остальными ее представителями не найдено принципиальных фармакокинетических различий [58]. Также обращают на себя внимание случаи успешной коррекции ЛИ ГН с помощью иАПФ у пациентов с сердечной недостаточностью.

Следовательно, проблема ЛИ ГН на фоне приема иАПФ/БРА является противоречивой, до конца не решенной, требует дальнейшего патофизиологического обоснования и клинических исследований. Однако приведенные данные напоминают клиницистам о важности мониторинга уровня Na^+ на фоне приема данных препаратов.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Распространенность. Частота развития ГН на фоне приема ИПП неизвестна, литературные данные ограничены описанием отдельных клинических случаев, небольшими наблюдательными исследованиями. Однако Н. Falhammar и соавт. [8] на основании данных популяционного исследования выявили взаимосвязь между приемом ИПП (кроме лансопризола) и госпитализациями в связи с развитием ГН. Авторы подчеркивают, что, несмотря на то что данная НР является редкой и частота ее не установлена, даже редкий побочный эффект может иметь большое значение, поскольку эта группа препаратов очень широко используется.

Патофизиологический (-ие) механизм (-ы). Наиболее вероятно, развитие ЛИ ГН на фоне приема ИПП связано с развитием СНСАДГ [3]. Также определенную роль в развитии ЛИ ГН на фоне терапии ИПП может играть формирование сольтеряющей почки, однако этот механизм представляется менее вероятным [59].

Фактором риска развития ИПП-индуцированной ГН считают пожилой возраст [60].

Клиническая картина. ГН на фоне приема ИПП может быть бессимптомной и являться случайной находкой [61], описано также развитие тошноты, рвоты и головокружения [62].

Лечение. Согласно литературным данным, при олепразол-индуцированной ГН назначение дополнительного количества соли и (или) ограничение жидкости не приводит к нормализации уровня натрия и улучшению состояния пациента, эффективна лишь отмена препарата [62]. Рецидив ЛИ ГН описан как при применении того же ИПП, так и при использовании другого ЛС из данной группы [61, 63]. Когда уровень натрия восстановится после отмены препарата, для лечения основного заболевания возможно назначение ранитидина — на фоне лечения данным ЛС уровень Na^+ остается в пределах нормы [61]. Также возможно назначение лансопризола, так как при его применении увеличения риска госпитализации в связи с ГН, в отличие от остальных ИПП, не отмечено [8].

Заключение

ГН является значимой проблемой в повседневной клинической практике. Снижение уровня натрия сопровождается различными осложнениями и даже может быть фатальным. В связи с этим необходимо уделять внимание профилактике данного нарушения. Одним из ведущих

факторов снижения уровня натрия является прием тиазидных и тиазидоподобных диуретики. Однако патогенез тиазид-индуцированной ГН и генетические факторы, обуславливающие предрасположенность к развитию данного нарушения на фоне терапии, остаются до конца не ясными и активно изучаются в настоящее время. Также в последние несколько лет появляются данные о развитии снижения уровня натрия на фоне тех ЛС, которые ранее не изучались в качестве препаратов-индукторов ГН. К таким препаратам, широко применяемым в клинической практике, относятся антигипертензивные препараты из группы блокаторов РААС и ИПП. Ввиду широкого применения данных ЛС необходимо дальнейшее изучение проблемы ЛИ ГН, ассоциированной с их приемом. Однако уже сейчас можно с уверенностью утверждать, что на фоне терапии как традиционными препаратами — индукторами ЛИ ГН, так и совсем недавно изученными, клиницистам необходимо помнить о возможности развития обсуждаемой НР, внимательно относиться к жалобам пациента и оценивать в динамике уровень натрия в сыворотке крови.

Список литературы / References

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoom EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E. Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol. 2014; 170 (3): G1–47. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1020>
2. Beukhof CM, Hoom EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. Clin Endocrinol. 2007; 66 (3): 367–372. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02741.x>
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. Front Horm Res. 2019; 52: 167–177. <https://doi.org/10.1159/000493246>
5. Al Qahtani M, Alshahrani A, Alskaini A, Abukhalid N, Al Johani N, Al Ammari M, Al Swaidan L, Binsalih S, Al Sayyari A, Theaby A. Prevalence of hyponatremia among patients who used indapamide and hydrochlorothiazide: a single center retrospective study. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013; 24 (2): 281–5. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.109574>
6. Mannheimer B, Bergh CF, Falhammar H, Calissendorff J, Skov J, Lindh JD. Association between newly initiated thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatremia. Eur J Clin Pharmacol. 2021; 77 (7): 1049–1055. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03086-6>
7. Falhammar H, Skov J, Calissendorff J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Associations Between Antihypertensive Medications and Severe Hyponatremia: A Swedish Population-Based Case-Control Study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020; 105 (10): dgaa194. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa194>
8. 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>
9. Glover M, O'Shaughnessy KM. Molecular insights from dysregulation of the thiazide-sensitive WNK/SPAK/NCC pathway in the kidney: Gordon syndrome and thiazide-induced hyponatremia. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013; 40 (12): 876–884. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12115>
10. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ, Барбараш ОА, Бойцов СА, Вавилова ТВ, Вилевальде СВ, Галаявич АС, Глезер МГ, Гринев ЕН, Гринштейн ЮИ, Драпкина ОМ, Жернакова ЮВ, Звартау НЗ, Кисляк ОА, Козьолова НА, Космачева ЕД, Котовская ЮВ, Либис РА, Лопатин ЮМ, Неберида ДВ, Недошивин АО, Остроумова ОД, Ошчепкова ЕВ, Ратова ЛГ, Скибицкий ВВ, Ткачева ОН, Чазова ИЕ, Чесникова АИ, Чумакова ГА, Шальнова СА, Шестакова МВ, Якушин СС, Янишевский С. Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
11. Koralava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boytsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein YI, Drapkina OM, Zhernakova YV, Kislyak OA, Kozolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin Yum, Nebieridze DV, Nedoshin AV, Ostroumova OD, Oshchepkova EV, Ratova LG, Skibitskiy VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chumnikova GAISA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (3): 3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
12. Byatt CM, Millard PH, Levin GE. Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. J Roy Soc Med. 1990; 83 (11): 704–708. <https://doi.org/10.1097/00132586-199106000-00030>
13. 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>
14. Rodenburg EM, Hoom EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH, Visser LE. Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. Am J Kidney Dis. 2013; 62 (1): 67–72. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.365>
15. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265 (24): 3255–64. <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03460240051027>
16. van Blijdeveene JC, Straus SM, Rodenburg EM, Zietse R, Stricker BH, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Risk of hyponatremia with diuretics: chlorthalidone versus hydrochlorothiazide. Am J Med. 2014; 127 (8): 763–71. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.04.014>
17. Dhallia IA, Gomes T, Yao Z, Nagge J, Persaud N, Hellings C, Mamdani MM, Juurlink DN. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. Ann Intern Med. 2013; 158 (6): 447–55. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00004>

17. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2017; 21 (11): 2634–2642. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13205>
18. Barber J, McKeever TM, McDowell SE, Clayton JA, Ferner RE, Gordon RD, Stowasser M, O'Shaughnessy KM, Hall IP, Glover M. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation? *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79 (4): 566–577. <https://doi.org/10.1111/bcp.12499>
19. Burst V, Grundmann F, Kubacki T, Greenberg A, Becker I, Rudolf D, Verbalis J. Thiazide-Associated Hyponatremia, Report of the Hyponatremia Registry: An Observational Multicenter International Study. *Am J Nephrol*. 2017; 45 (5): 420–430. <https://doi.org/10.1159/000471493>
20. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Аляутдинова ИА, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020; 6: 113–126.
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. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>
21. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-Associated Hyponatremia: Clinical Manifestations and Pathophysiology. *Am J Kidney Dis*. 2020; 75 (2): 256–264. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.011>
22. Chan TY. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging*. 1997; 11 (1): 27–44. <https://doi.org/10.2165/00002512-199711010-00004>
23. Halperin ML, Oh MS, Kamel KS. Integrating effects of aquaporins, vasopressin, distal delivery of filtrate and residual water permeability on the magnitude of water diuresis. *Nephron Physiol*. 2010; 114 (1): 11–17. <https://doi.org/10.1159/000277633>
24. Kamel KS, Halperin ML. The importance of distal delivery of filtrate and residual water permeability in the pathophysiology of hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (3): 872–5. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr790>
25. Calesnick B, Brenner SA. An observation of hydrochlorothiazide in diabetes insipidus. *JAMA*. 1961; 176: 1088–91. <https://doi.org/10.1001/jama.1961.03040260022005>
26. César KR, Magaldi AJ. Thiazide induces water absorption in the inner medullary collecting duct of normal and Brattleboro rats. *Am J Physiol*. 1999; 277 (5): F756–60. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1999.277.5.F756>
27. Kim GH, Lee JW, Oh YK, Chang HR, Joo KW, Na KY, Earm JH, Knepper MA, Han JS. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15 (11): 2836–43. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000143476.93376.04>
28. Friedman E, Shadel M, Holkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose challenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1989; 110 (1): 24–30. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-110-1-24>
29. Frenkel NJ, Vogt L, De Rooij SE, Trimpert C, Levi MM, Deen PM, van den Born BJ. Thiazide-induced hyponatremia is associated with increased water intake and impaired urea-mediated water excretion at low plasma antidiuretic hormone and urine aquaporin-2. *J Hypertens*. 2015; 33 (3): 627–33. <https://doi.org/10.7326/HJH.00000000000000423>
30. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest*. 1993; 103 (2): 601–6. <https://doi.org/10.1378/chest.103.2.601>
31. Szatolowicz VL, Miller PD, Lacher JW, Gordon JA, Schrier RW. Comparative effect of diuretics on renal water excretion in hyponatremic oedematous disorders. *Clin Sci*. 1982; 62 (2): 235–8. <https://doi.org/10.1042/cs0602035>
32. Hwang KS, Kim GH. Thiazide-induced hyponatremia. *Electrolyte Blood Press*. 2010; 8 (1): 51–57. <https://doi.org/10.5049/EBP.2010.8.1.51>
33. Chow KM, Szezo CC, Wong TY, Leung CB, Li PK. Risk factors for thiazide-induced hyponatremia. *QJM*. 2003; 96 (12): 911–7. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg157>
34. Glover M, Clayton J. Thiazide-induced hyponatremia: epidemiology and clues to pathogenesis. *Cardiovasc Ther*. 2012; 30 (5): e219–26. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00286.x>
35. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, Epstein FH. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 5 (4): 1106–11. <https://doi.org/10.1681/ASN.V541106>
36. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med*. 1986; 81 (6): 1033–1040. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90401-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90401-8)
37. Chen Z, Vaughn DA, Fanestil DD. Influence of gender on renal thiazide diuretic receptor density and response. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 5 (4): 1112–9. <https://doi.org/10.1681/ASN.V541112>
38. Sharabi Y, Ilan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, Grossman E. Diuretic induced hyponatremia in elderly hypertensive women. *J Hum Hypertens*. 2002; 16 (9): 631–5. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001458>
39. Mann SJ. The silent epidemic of thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Hypertens*. 2008; 10 (6): 477–84. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.08126.x>
40. Yang TY, Huang JE, Lau SY, Li JY. Severe hyponatremia and other electrolyte disturbances associated with indapamide. *Curr Drug Saf*. 2011; 6 (3): 134–137. <https://doi.org/10.2174/157488611797579249>
41. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61 (1): 87–95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02531.x>
42. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatremia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM*. 2006; 99 (8): 505–511. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl071>
43. Johnson JE, Wright LF. Thiazide-induced hyponatremia. *South Med J*. 1983; 76 (11): 1363–7. <https://doi.org/10.1097/00007611-198311000-00009>
44. Ware JS, Wain LV, Channavajhala SK, Jackson VE, Edwards E, Lu R, Siew K, Jia W, Shrine N, Kinneer S, Jalland M, Henry AP, Clayton J, O'Shaughnessy KM, Tobin MD, Schuster VL, Cook S, Hall IP, Glover M. Phenotypic and pharmacogenetic evaluation of patients with thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Invest*. 2017; 127 (9): 3367–3374. <https://doi.org/10.1172/JCI89812>
45. Palmer BF, Clegg DJ. Altered Prostaglandin Signaling as a Cause of Thiazide-Induced Hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2018; 71 (6): 769–771. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.026>
46. Sterns R. Causes of hyponatremia in adults. Доступно по www.uptodate.com/contents/causes-of-hypotonic-hyponatremia-in-adults Ссылка активна на 20.08.2021
47. Chow KM, Kwan BC, Szezo CC. Clinical studies of thiazide-induced hyponatremia. *J Natl Med Assoc*. 2004; 96 (10): 1305–1308
48. Fichman MP, Vorherr H, Kleeman CR, Telfer N. Diuretic-induced hyponatremia. *Ann Intern Med*. 1971; 75 (6): 853–63. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-75-6-853>
49. Decaux G, Prosper P, Cauchie P, Soupart A. Dissociation between uric acid and urea clearances in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone related to salt excretion. *Clin Sci*. 1990; 78 (5): 451–455. <https://doi.org/10.1042/cs0780451>
50. 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>
51. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000; 342 (21): 1581–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005253422107>
52. Spital A. Diuretic-induced hyponatremia. *Am J Nephrol*. 1999; 19 (4): 447–52. <https://doi.org/10.1159/000013496>
53. Elisaf M, Theodorou J, Pappas C, Siamopoulos K. Successful treatment of hyponatremia with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure. *Cardiology*. 1995; 86 (6): 477–80. <https://doi.org/10.1159/000176926>
54. Bhuvaneshwari S, Saroj P, Vijaya D, Sowmya M, Kumar R. Hyponatremia Induced by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers-A Pilot Study. *J Clin Diagn Res*. 2018; 12 (7): FC01–FC03. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2018/131983.1175>
55. Fitzsimons JT. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiol Rev*. 1998; 78 (3): 583–686. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.3.583>
56. Das S, Bandyopadhyay S, Ramasamy A, Prabhu VV, Pachipati S. A case of losartan-induced severe hyponatremia. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015; 6 (4): 219–221. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.171880>
57. Nakayama T, Fujisaki H, Hirai S, Kawauchi R, Ogawa K, Mitsui A, Hirano K, Isozumi K, Takahashi T, Komatsu M. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in the perioperative period. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2019; 20 (1): 1470320319834409. <https://doi.org/10.1177/1470320319834409>
58. Song JC, White CM. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41 (3): 207–24. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241030-00005>
59. Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. *Clin Nephrol*. 2007; 68 (2): 65–72. <https://doi.org/10.5414/cn068065>
60. Cumming K, Hoyle GE, Hutchison JD, Soiza RL. Prevalence, incidence and etiology of hyponatremia in elderly patients with fragility fractures. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e88272. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088272>
61. van der Zaag J, Tobé TJM, Logtenberg SJJ. Omeprazole-induced and pantoprazole-induced asymptomatic hyponatremia: a case report. *J Med Case Rep*. 2020; 14 (1): 83. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02423-8>
62. Ferreira F, Mateus S, Santos AR, Moreira H, Ferreira NR. Pantoprazole-related Symptomatic Hyponatremia. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2016; 3 (2): 000341. https://doi.org/10.12890/2015_000341
63. Durst RY, Pipek R, Levy Y. Hyponatremia caused by omeprazole treatment. *Am J Med*. 1994; 97 (4): 400–1. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90313-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90313-1)

Статья поступила / Received 23.08.21

Получена после рецензирования / Revised 06.09.21

Принята в печать / Accepted 08.09.21

Сведения об авторах

Листратов Александр Иванович, ординатор II года кафедры¹.

E-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0401-1132

Алешкович Елена Валерьевна, к.м.н., зав. кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда². E-mail: elena.aleschkovitch@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3426-5467

Остроумова Ольга Дмитриевна, проф., д.м.н., зав. кафедрой¹, проф. кафедры³. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

³Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

About authors

Listratov Alexander I., resident of the 2nd year of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology¹. E-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0401-1132

Aleshkovich Elena V., PhD Med, cardiologist, head of Dept of Cardiology for Patients with Acute Myocardial Infarction². E-mail: elena.aleschkovitch@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3426-5467

Ostroumova Olga D., DM Sci, professor, head of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology¹, professor of Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases³. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Листратов А.И., Алешкович Е.В., Остроумова О.Д. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипонатриемии. Антигипертензивные препараты и ингибиторы протонной помпы. Медицинский алфавит. 2021; (29): 40–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-40-46>

For citation: Listratov A.I., Aleshkovich E.V., Ostroumova O.D. Drugs associated with drug-induced hyponatremia. Focus on antihypertensive drugs and proton pump inhibitors. *Medical alphabet*. 2021; (29): 40–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-40-46>

