Hiponatremia – polekowe działanie niepożądane u osób starszych

Jolanta Szymańska

Śląskie Centrum Chorób Serca, Apteka Szpitalna

Adres do korespondencji: Jolanta Szymańska, Śląskie Centrum Chorób Serca, Apteka Szpitalna, ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 41-800 Zabrze, e-mail: j.szymanska@sccs.pl

Wstęp

Sód (Na^+) jest głównym kationem przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Jego znaczenie kliniczne polega na regulacji zasobów wodnych między przestrzenią wewnątrz- a zewnątrzkomórkową, osmolarności surowicy i równowagi kwasowo-zasadowej oraz utrzymaniu właściwego potencjału elektrycznego niezbędnego dla prawidłowej czynności układu nerwowego. Stężenie sodu w osoczu odzwierciedla głównie stan gospodarki wodnej, w mniejszym stopniu całkowite stężenie sodu w organizmie [5, 6]. Utrzymywanie właściwego poziomu sodu w surowicy polega na zrównoważonej podaży i wydalaniu wody, regulowanych przez ośrodek pragnienia i wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH) [6]. Zależnie od całkowitej ilości wody w organizmie oznaczona hiponatremia może świadczyć o obniżonym, prawidłowym lub podwyższonym stężeniu sodu [3, 5].

Hiponatremia, definiowana jako stężenie sodu w surowicy krwi $< 135 \text{ mmol/l}$, jest najczęściej spotkanym w praktyce klinicznej zaburzeniem gospodarki wodno-elektrolitowej [3, 4, 6, 9, 11, 16]. Hiponatremia występuje u około 15–20% pacjentów hospitalizowanych ze wskazań nagłych i nawet do 20% pacjentów w stanie krytycznym. Może prowadzić do szerokiej gamy objawów klinicznych, od łagodnych po ostre, a nawet zagrażające życiu i wiążące się ze zwiększoną śmiertelnością, umieralnością i wydłużeniem czasu hospitalizacji u pacjentów dotkniętych wieloma różnymi schorzeniami [3, 4]. Pacjenci w podeszłym wieku stanowią grupę wysokiego ryzyka wystąpienia hiponatremii, ponieważ wiek jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka hiponatremii [11, 20].

Hyponatraemia – drug-related side effect in older adults · Hyponatraemia, defined as the concentration of sodium in blood serum $<135 \text{ mmol/l}$, is the most common disorder of water and electrolyte management in clinical practice. Hyponatraemia affects approximately 15–20% of patients hospitalized for emergency indications and up to 20% of critically ill patients. It can lead to a wide range of clinical symptoms, from mild to severe, and even life-threatening and associated with increased morbidity and mortality and prolonged hospitalization of patients with many different medical conditions. Elderly patients are at high risk for hyponatraemia because age is a strong independent risk factor for hyponatraemia. In older patients, when drugs suspected of inducing hyponatraemia are used, polypharmacy should be avoided, the use of the lowest effective doses of medications or the introduction of an alternative treatment regimen is preferred.

Keywords: hyponatraemia, ADH – Antidiuretic hormone, SIADH – Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, drug-related side effect, elderly.

© Farm Pol, 2019, 75(2): 103–108

Klasyfikacja hiponatremii

Podział hiponatremii ze względu na stężenie Na^+ :

1. łagodna – $130\text{--}134 \text{ mmol/l}$, jest zwykle bezobjawowa,
2. umiarkowana – $125\text{--}129 \text{ mmol/l}$, mogą wystąpić: osłabienie, nudności, wymioty,
3. ciężka $< 125 \text{ mmol/l}$, pojawiają się: bóle głowy, nudności, wymioty, brak łaknienia i zaburzenia orientacji [4, 6, 7, 9].

Podział hiponatremii ze względu na czas rozwijania się:

1. hiponatremia ostra – udokumentowany czas trwania $< 48 \text{ h}$,

2. hiponatremia przewlekła – udokumentowany czas trwania >48 h oraz każda hiponatremia o nieudokumentowanym czasie trwania [4, 6, 7].

Podział hiponatremii w zależności od objętości płynów ustrojowych:

1. hipowolemiczna – jest wynikiem jednoczesnej utraty wody i sodu przez skórę, przewód pokarmowy i nerki. Może być spowodowana przez wymioty, biegunkę, zapalenie trzustki, oparzenia skóry i błon śluzowych, stosowanie diuretyków, nefropatię oraz chorobę Addisona,
2. hiperwolemiczna – może wystąpić w niewydolności serca, marskości wątroby z wodobrzuszem oraz w chorobach nerek,
3. normowolemiczna – występuje przede wszystkim w ciężkich przypadkach niedoczynności tarczycy oraz przedniego płata przysadki, może być spowodowana przez stosowanie niektórych leków [6].

Patogenetyczne mechanizmy zwiększonej podatności osób starszych na rozwój hiponatremii

Większą skłonność osób starszych do rozwoju hiponatremii przypisuje się głównie:

1. zaburzeniom zdolności wydalania wody związanym ze starzeniem, głównie ze względu na zmniejszenie szybkości filtracji kłębuszkowej (GFR). Dodatkowo, zmniejszone wytwarzanie wewnątrznerkowe prostaglandyn może być również zaangażowane w upośledzoną zdolność starszych osób do wydalania wody [7, 11, 12, 20, 32],
2. częstszemu przyjmowaniu leków i występowaniu chorób związanych z hiponatremią. Leki (np. tiazydowe leki moczopędne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)) i/lub choroby (np. cukrzyca, infekcje, niewydolność serca, choroby wątroby, nowotwory złośliwe, endokrynopatie) są dobrze znanymi przyczynami hiponatremii [8, 11, 14, 30, 32],
3. zespół „herbata i tost”. Wielu starszych pacjentów z nadciśnieniem lub niewydolnością serca stosuje dietę o niskiej zawartości soli oraz białka (nawykowo lub z powodu nałożonej choroby), co upośledza wydalanie wody z organizmu [11, 20],
4. hiponatremia podlega również zmienności sezonowej (zwiększona częstość występowania w okresie letnim w związku z wyższą temperaturą otoczenia) z powodu: upośledzenia czynności nerek, zwiększonych strat soli,

zmniejszonego spożycia soli i zwiększonego spożycia wody [20, 24],

5. z wiekiem zmniejsza się ilość całkowitej zawartości wody w organizmie, co prowadzi do większych wahań stężenia sodu w surowicy [2, 11, 12, 20],
6. zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH, *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) jest jedną z częstszych przyczyn hiponatremii, szczególnie u osób starszych. Okazuje się, że starzeniu towarzyszy wzrost stężenia wazopresyny w osoczu [6, 7, 8, 16, 20]. SIADH to zespół objawów, po raz pierwszy opisany w 1967 r. przez Schwartza i Barttera, spowodowanych przez nadmierną ilość hormonu antydiuretycznego (ADH), zwanego też wazopresyną, we krwi w stosunku do osmolalności osocza, przy prawidłowej objętości krążącej krwi [1, 3, 6, 8, 20, 22]. Nadmiar ADH wywołuje zwiększoną retencję wody z normalnym wydalaniem sodu, czego skutkiem jest hiponatremia, hiposmolalność osocza i duża osmolalność moczu [1]. Objawy podmiotowe to: ból głowy, apatia, nudności i wymioty, zaburzenia świadomości, a w ciężkich przypadkach – śpiączka, drgawki, zatrzymanie oddechu i śmierć (stężenie sodu w surowicy ≤ 100 mmol/l jest stanem zagrożenia życia; w razie szybkiego rozwoju hiponatremii już przy stężeniu ≤ 120 mmol/l mogą wystąpić groźne dla życia objawy spowodowane obrzękiem mózgu). Pomimo hiponatremii, nie stwierdza się obrzęków obwodowych ani obniżonego ciśnienia tętniczego [1, 20, 22]. Według różnych źródeł najczęstszą przyczyną SIADH są nowotwory, choroby ośrodkowego układu nerwowego oraz leki [1, 6, 8, 22].

Diuretyki tiazydowe

Diuretyki tiazydowe stanowią jedną z najczęstszych przyczyn hiponatremii u osób starszych (TIH, *thiazide-induced hyponatremia*) [7, 9, 10, 12–14, 20, 32], która zwykle pojawia się w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia podawania leku, ale u podatnych pacjentów może wystąpić w dowolnym momencie leczenia i rozwinąć się bardzo szybko [2, 12, 31]. Tiazydowe leki moczopędne zwykle wiążą się z występowaniem hiponatremii, natomiast diuretyki pętlowe tylko sporadycznie indukują hiponatremię [20, 31]. Częstość występowania hiponatremii indukowanej tiazydami nie została jednoznacznie określona, ponieważ zwykle występują dodatkowe czynniki ryzyka niskiego stężenia sodu w surowicy [11, 20].

Czynniki ryzyka hiponatremii związanej z tiazydami u osób w starszym wieku to: niskie wyjściowe poziomy sodu, wiele chorób współistniejących (>5), niska masa ciała, zwiększone przyjmowanie

Tabela 1. Zestawienie leków, których stosowanie może spowodować hiponatremię.

Table 1. The list of drugs which can cause hyponatraemia.

Klasa	Lek	Mechanizm
Diuretyki (tiazydowe i pętlowe)	Indapamid Hydrochlorotiazyd Furosemid	Zmniejszenie łącznej zawartości sodu w organizmie
Leki przeciwdepresyjne	Sertralina Fluoksetyna Paroksetyna Citalopram Wenlafaksyna Mirtazapina Amitryptylina Klomipramina	SIADH
Leki przeciwpsychotyczne	Klozapina Risperidon Olanzapina	SIADH
Leki przeciwpadaczkowe	Karbamazepina Okskarbazepina	SIADH oraz zwiększona wrażliwość cewek dalszych na działanie ADH
Blokery receptora angiotensynowego (ARB)	Losartan Candesartan Irbesartan	SIADH (?)
Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI)	Enalapryl Ramipril Lisinopril	SIADH
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	Meloxicam	Zwiększona wrażliwość cewek dalszych na działanie ADH (?)
Inhibitory pompy protonowej (IPP)	Omeprazol Pantoprazol Esmoprazol Lansoprazol	SIADH
Leki przeciwcukrzycowe	Chlorpropamid Tolbutamid Insulina	SIADH?
Cytostatyki	Winkrystyna Winblastyna Karboplatyna Cisplatyna Cyklofosfamid	SIADH
Analogi hormonów	Desmopresyna Oksytocyna	Egzogenny ADH

płynów, jednoczesne przyjmowanie innych leków (które zmniejszają wydalanie wolnej wody), podstawowe choroby psychiczne związane z polidypsją, płeć żeńska, cukrzyca typu 2, hipokaliemia, wiek (powyżej 70 lat związany z czterokrotnym zwiększeniem ryzyka hiponatremii) [2, 10–14, 31]. Ryzyko hiponatremii wywołanej tiazystem jest zróżnicowane płciowo, ze zwiększonym ryzykiem u kobiet. Chociaż różnice płciowe są mniej istotne u kobiet po menopauzie (spadek estrogenów), utrzymuje się jednak zwiększone ryzyko hiponatremii, co jest prawdopodobnie wynikiem zmniejszonej masy ciała, a tym samym zmniejszoną ilością całkowitej wody w organizmie [2, 12, 13].

Leki przeciwdepresyjne

Istnieje wiele danych na temat występowania hiponatremii po zastosowaniu selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

[3, 6, 8, 9, 17, 31, 33]. Najwięcej przypadków odnotowano po fluoksetynie (75,3%), paroksetynie (12,4%) i sertralinie (11,7%) [3, 33]. Nie każdy pacjent leczony przeciwdepresyjnie jest w równym stopniu narażony na rozwój hiponatremii, jednak wykazano, że do czynników ryzyka hiponatremii, przy stosowaniu SSRI, należą: wiek (powyżej 65 r.ż.), płeć żeńska, wysokie dawki leku, początkowy okres leczenia (tj. pomiędzy 3 a 20 dniem, do 4 miesięcy), równoczesne stosowanie innych leków, głównie diuretyków tiazydowych, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) lub inhibitorów pompy protonowej (IPP) [6, 20]. Liczne badania wskazują, że mirtazapina stanowi alternatywę dla SSRI u pacjentów z hiponatremią wywołaną antydepresantem. Mirtazapina została uznana jako bezpieczniejsza lub o mniejszym prawdopodobieństwie wywołania hiponatremii w porównaniu do innych leków przeciwdepresyjnych [17, 20, 33].

Leki przeciwpsychotyczne

Ocena ryzyka hiponatremii po zastosowaniu neuroleptyków klasycznych i atypowych opiera się aktualnie na wielu opisach kazuistycznych, nie przeprowadzono systematycznych badań w tym obszarze [6]. Jednak hiponatremia była opisywana jako niepożądane działanie polekowe w przypadku: risperidonu, kwetiapiny i olanzapiny, z dominacją risperidonu [6, 8]. Analizując problem hiponatremii u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń psychicznych, należy zróżnicować dwie kwestie: hiponatremię indukowaną leczeniem przeciwpsychotycznym oraz hiponatremię indukowaną samą polidypsją związaną z psychozą [6].

Leki przeciwpadaczkowe

Karbamazepina i okskarbazepina są najczęstszymi lekami przeciwpadaczkowymi (LPP) związanymi z występowaniem hiponatremii [3, 6, 8, 15, 16, 20, 21]. Częstość występowania łagodnej hiponatremii po okskarbazepinie wynosiła 29,9% i 13,5% po karbamazepinie, natomiast ciężka hiponatremia była zaobserwowana u 12,4% pacjentów przyjmujących okskarbazepinę i 2,8% przyjmujących karbamazepinę [6, 8, 15]. Lamotrygina i gabapentyna wykazują najniższe ryzyko wystąpienia hiponatremii zarówno na początkowym etapie leczenia, jak i w trakcie długotrwałej terapii, dlatego można rozważyć zastosowanie tych leków u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia hiponatremii takimi jak: wiek powyżej 40 r.ż. (istotny czynnik u pacjentów przyjmujących okskarbazepinę), jednoczesne przyjmowanie innych leków, mogących powodować hiponatremię, kondycja psychiczna, operacje, polidypsja, płeć żeńska [6, 16, 21].

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) oraz blokery receptora angiotensynowego (ARB)

Okolo 48% pacjentów, którzy przyjmowali leki z grupy ACEI (enalapril, ramipril, captopril) lub z grupy ARB (telmisartan, losartan, metosartan), rozwinęło hiponatremię. Predyspozycja do wystąpienia hiponatremii była większa u mężczyzn w porównaniu do kobiet (51% vs. 38%). Natomiast częstość występowania hiponatremii była wyższa w grupie wiekowej 56–75 lat, w porównaniu do grupy wiekowej 45–55 lat (62,5% vs. 36,8%). Leki z grupy ACEI miały wyższy wskaźnik wywoływania hiponatremii w porównaniu do ARB (54,5% vs. 35,20%) [10, 18].

Leki przeciwcukrzycowe

Cukrzyca (DM, *diabetes mellitus*) zaliczana jest do chorób o zwiększonej częstości występowania wielu zaburzeń elektrolitowych [23, 27]. Hiponatremię polekową, wywołaną przez środki hipoglikemizujące (chlorpropamid, tolbutamid, insulina) [4, 23, 25, 27, 31], należy rozważyć u każdego chorego na cukrzycę z niskim poziomem sodu. Chlorpropamid, który jest obecnie rzadko stosowany w leczeniu pacjentów z cukrzycą, może wywołać hiponatremię w około 4% do 6% poprzez nasilenie działania hormonu antydiuretycznego. Pacjenci w podeszłym wieku stosujący jednocześnie diuretyki mają większe ryzyko wystąpienia hiponatremii. Tolbutamid może prowadzić do hiponatremii, zmniejszając klirens nerkowy. Pomimo zatrzymywania płynów w organizmie jako powszechnego działania niepożądanego tiazolidynodionów (pioglitazon i rozyglitazon), hiponatremię związaną z tymi lekami odnotowano tylko raz [4, 23, 27].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Chociaż hiponatremia indukowana niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi rzadko jest opisywana w literaturze, to jednak należy o tym pamiętać w przypadku pacjentów z hiponatremią [9, 10]. W obecnej chwili jest to grupa leków bardzo często przepisywanych przez lekarzy, jak i kupowanych samodzielnie przez pacjentów leków OTC. Leki z grupy NLPZ zmniejszają efekt hamujący prostaglandyn na aktywność hormonu antydiuretycznego, co może prowadzić do zatrzymania wody w organizmie i indukcji lub zaostrzenia hiponatremii. Szczególnie narażeni są pacjenci, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka: długa terapia lekiem, zaawansowany wiek, niewydolność serca, stosowanie innych leków powodujących hiponatremię i hipowolemię [29].

Inhibitory Pompy Protonowej (IPP)

IPP są jednymi z najczęściej przepisywanych leków na świecie, ale zostały uznane za rzadko powodujące hiponatremię [9, 19, 31, 32]. Hiponatremia w charakterystyce produktu leczniczego umieszczona została jako rzadkie działanie niepożądane dla: omeprazolu i esomeprazolu oraz działanie niepożądane o nieznanej częstotliwości występowania dla pantoprazolu. Wykazano, że przewlekłe stosowanie IPP zwiększa ryzyko hiponatremii u osób starszych. Może to być wynikiem ich działania antydiuretycznego lub nasilenia reaktywnego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Opisano również ryzyko wystąpienia hiponatremii

podczas jednoczesnego stosowania IPP i tramadolu, a taka kombinacja leków jest często podawana osobom starszym [28]. U pacjentów z hiponatremią w wywiadzie lub wrażliwych na leczenie, o którym wiadomo, że wiąże się z ryzykiem hiponatremii, można rozważyć zastosowanie lanzoprazolu [19].

Cytostatyki

Nieprawidłowości elektrolitowe mogą wystąpić przy stosowaniu leków przeciwnowotworowych w każdym wieku [2, 4, 9, 25, 26]. Hiponatremia jest negatywnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów nowotworowych i zwykle spowodowana jest przez SIADH, związany z: ektopowym wytwarzaniem wazopresyny przez guzy, lub przez wpływ leków przeciwnowotworowych na wytwarzanie lub działanie wazopresyny [25]. Stosowanie cisplatyny w 43% opisanych przypadków związane było ze zmniejszonym poziomem sodu. U pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka działanie oksyplatyny było porównywalne z cisplatyną i wiązało się z mniejszą częstością występowania hiponatremii (4,4% vs. 14,4%). Stosowanie leków zawierających platynę oraz wysokie dożylnie dawki cyklofosfamidu wiążą się z hiponatremią, szczególnie w połączeniu z dużymi objętościami płynów hipotonicznych podawanymi w celu zapobiegania nefrotoksyczności leków. Częstość występowania SIADH związanego z hiponatremią u pacjentów leczonych winkrystyną wynosi do 44%, gdy lek podaje się z lekami przeciwrzybiczymi z grupy azoli (intrakonazol, pozakonazol, worikonazol i ketokonazol) [26].

Analogi hormonów

Jatrogeny zespół SIADH może się rozwinąć w przypadku zastosowania zbyt dużych dawek wazopresyny i – choć rzadziej – desmopresyny, terlipresyny i oksytocyny. W przypadku desmopresyny do rozwoju SIADH dochodzi znacznie częściej, gdy lek ten stosuje się ze wskazań innych niż moczówka prosta [22].

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę zwiększoną wrażliwość osób starszych na rozwój zaburzeń elektrolitowych i zwiększoną chorobowość związaną z hiponatremią, nie powinna być ona dłużej uważana za stan bezobjawowy. Pacjenci przyjmujący leki biorące udział w rozwoju hiponatremii z objawami takimi jak: zawroty głowy, trudności z koncentracją, zmniejszona koncentracja uwagi, łagodne splątanie, dyskretne zaburzenia postrzegania oraz chodu,

powinni mieć oznaczony poziom sodu. U osób z wieloma czynnikami ryzyka, hiponatremia może wystąpić znacznie szybciej z poważniejszymi, nawet zagrażającymi życiu, objawami. U starszych pacjentów, w przypadku stosowania leków podejrzewanych o wywołanie hiponatremii, należy unikać polipragmazji, preferowane jest stosowanie najniższych skutecznych dawek leków lub wprowadzenie alternatywnej metody leczenia.

Otrzymano: 2019.02.01 · Zaakceptowano: 2019.02.08

Piśmiennictwo

- Kunert-Radek J., Placzekiewicz-Jankowska E., Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH). W: Interna Szczeklika, Kraków, Medycyna Praktyczna 2018/19: 734–735.
- Egom E.E., Chirico D., Clark A.L.: A review of thiazide-induced hyponatremia. Clin. Med. 2011, 11(5): 448–451.
- Szponar J., Krajewska A., Tchórz M., Kwiecień-Obara E., Szponar M.: Hiponatremia w praktyce toksykologicznej. Przegl Lek. 2016, 73(8): 575–580.
- Spasovski G., Vanholder R., Allolio B., Annane B., Ball S., Bichet D., Decaux G., Fenske W., Hoorn E.J., Ichai C., Joannidis M., Soupart A., Zietse R., Haller M., Nagler E., Van Biesen W., van der Veer S.: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant. 2014, 29(2): i1–i39.
- Rudolf D., Pindur U.: Kliniczne badania laboratoryjne. W: Jaehde U., Radziwiłł R., Kloft C.: Farmacja kliniczna. Wyd. 1. Wrocław, Med-Pharm Polska, 2014: 28–29.
- Stelmach E., Holownia O., Słowiński M., Gerhant A., Olajossy M.: Hiponatremia in the practice of a psychiatrist. Part 1: SIADH syndrome and drug-induced hyponatraemia. Curr Probl Psychiatr. 2017, 18(2): 120–137.
- Soiza R.L., Talbot H.S.C.: Management of hyponatraemia in older people: old threats and new opportunities. Ther Adv Drug Saf. 2011, 2(1): 9–17.
- Shephelovich D., Schechter A., Calvarysky B., Diker-Cohen T., Rozen-Zvi B., Gafer-Gvili A.: Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. Br J Clin Pharmacol. 2017, 83: 1801–1807.
- Woodward M., Gonski P., Grossmann M., Obeid J., Scholes R., Topliss D.J.: Diagnosis and management of hyponatraemia in the older patient. Intern Med J. 2018, 48(1): 5–12.
- Nadal J., Channavajhala S.K., Jia W., Cleyton J., Hall I.P., Glover M.: Clinical and molecular features of thiazide-induced hyponatremia. Curr Hypertens Rep. 2018, 20: 31.
- Liamas G., Filippatos T.D., Elisaf M.S.: Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. J Geriatr Cardiol 2016, 13: 175–182.
- Palmer B.F., Clegg D.J.: Altered Prostaglandin Signaling as a Cause of Thiazide-Induced Hyponatremia. Am J Kidney Dis. 2018, 71(6): 769–771.
- Palmer B.F., Clegg D.J.: Thiazide-Associated Hyponatremia: a major dilemma affecting treatment. Am J Nephrol. 2017, 45: 417–419.
- Ware J.S., Wain L.V., Channavajhala S.K., Jackson V.E., Edwards E., Lu R., Siew K., Jia W., Shrine N., Kinnear S., Jalland M., Henry AP., Clayton J., O'Shaughnessy K.M., Tobin M.D., Schuster V.L., Cook S., Hall I.P., Glover M.: Phenotypic and pharmacogenetic evaluation of patients with thiazide-induced hyponatremia. J Clin Invest. 2017, 127(9): 3367–3374.
- Intravooth T., Staack A.M., Juerges K., Stockinger J., Steinhoff B.J.: Antiepileptic drugs-induced hyponatremia: Review and analysis of 560 hospitalized patient. Epilepsy Res. 2018, 143: 7–10.
- Berghuis B., de Haan G.J., van den Broek M.P.H., Sander J.W., Lindhout D., Koeleman B.P.C.: Epidemiology, pathophysiology and putative genetic basis of carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia. Eur J Neurol. 2016, 23: 1393–1399.
- Farmand S., Lindh J.D., Calissendorff J., Skov J., Falhammar H., Nathanson D., Mannheimer B.: Differences in associations of antidiuretics and hospitalisation due to hyponatremia. Am J Med. 2018, 131: 56–63.
- Bhuvaneshwari S., Prakash vel Sankhya Saroj, Vilana D., Sabari Sowmya M., Senthil 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.

19. Falhammar H., Lindh J.D., Calissendorff J., Skov J., Nathanson D., Mannheimer B.: Associations of proton pump inhibitors and hospitalisation due to hyponatremia: a population-based case-control study. *Eur J Intern Med.* 2018, <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.012>.
20. Filippatos T.D., Makri A., Elisaf M.S., Liamis G.: Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging* 2017,12: 1957-1965.
21. Falhammar H., Lindh J.D., Calissendorff J., Farmand S., Skov J., Nathanson D., Mannheimer B.: Differences in associations of antiepileptic drugs and hospitalization due to hponatremia: A population-based case-controlstudy. *Seizure* 2018, 59: 28-33.
22. Krysiak R., Okopień B.: Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny. *Przegl Lek.* 2014, 71 (5): 277-285.
23. Liamis G., Liberopoulos E., Barkas F., Elisaf M.: Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014, 2(10): 488-496.
24. Jönsson A.K., Lövborg H., Lohr W., Ekman B., Rocklöv J.: Increased risk of drug-induced hyponatremia during high temperatures. *Int J Environ Res Public Health* 2017,14: 827.
25. Castillo J.J., Vincent M., Justice E.: Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist* 2012, 17: 000-000.
26. Liamis G., Filippatos T.D., Elisaf M.S.: Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs. *Eur J Pharmacol.* 2016, 777: 78-87.
27. Filippatos T., Tzavella E., Rizos Ch., Elisaf M., Liamis G.: Acid-base and electrolyte disorders associated with the use of antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2017, 16(10): 1121-1132.
28. Peyro Saint Paul L., Martin J., Buon M., Gaillard C., Fedrizzi S., Mosquet B., Coquerel A.: Risk of proton pump inhibitor-induced mild hyponatremia in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2013, 61(11): 2052-2054.
29. Demir M.E., Horoz M., Ulas T., Eren M.A., Ercan Z.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced severe hyponatremia. *Medicina (Kaunas)* 2012, 48(12): 619-621.
30. Mannesse C.K., Vondeling A.M., van Marum R.J., van Solge W.W., Egberts T.C.G., Jansen P.A.F.: Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2013, 12: 165-173.
31. Sardar G.K., Eilbert W.E.: Severe hyponatremia associated with thiazide diuretic use. *J Emerg Med.* 2015, 48(3): 305-309.
32. Correia L., Ferreira R., Correia I., Lebre A., Carda J., Monteiro R., Simão A., Carvalho A., Costa N.: Severe hyponatremia in older patients at admission in an internal medicine department. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014, 59: 642-647.
33. Viramontes T.S., Truong H., Linnebur S.A.: Antidepressant-induced hyponatremia in older adults. *Consult Pharm.* 2016, 31(3): 139-150.
34. Soiza R.L., Cumming K., Clarke J.M., Wood K.M., Myint P.K.: Hyponatremia: Special Considerations in Older Patients. *J Clin Med.* 2014, 3: 944-958.