

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE

**Analýza vlivu farmakoterapie na některé  
parametry vnitřního prostředí**

**Analysis of influence of pharmacotherapy on some  
internal environment parameters**

(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce:  
Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Hradec Králové, 2007

Jana Matysová

Děkuji Doc. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. za odborné vedení, pomoc a cenné poznatky, které jsem získala během diplomové práce. Ráda bych také poděkovala paní Janě Novotné za pomoc při získávání dat z VFN v Motole.

## Obsah:

1. Seznam zkratek .....	6
2. Úvod .....	8
3. Teoretická část .....	9
3.1 Vnitřní prostředí.....	9
3.1.1 Definice vnitřního prostředí .....	9
3.1.2 Kinetika vnitřního prostředí-regulace objemu buněk.....	11
3.1.3 Regulace objemu ECT .....	13
3.1.4 Regulace osmolality ECT .....	14
3.1.5 Zvýšení S-osmolality .....	15
3.1.6 Snížení S-osmolality .....	16
3.2 Poruchy metabolismu sodíku .....	17
3.2.1 Fyziologie.....	17
3.2.2 Vylučování $\text{Na}^+$ ledvinami.....	18
3.2.3 Zvýšení S- $\text{Na}^+$ (hypernatremie) .....	19
3.2.4 Snížení S- $\text{Na}^+$ (hyponatremie).....	22
3.3 Poruchy metabolismu draslíku .....	28
3.3.1 Fyziologie.....	28
3.3.2 Vylučování $\text{K}^+$ ledvinami.....	30
3.3.3 Snížení S- $\text{K}^+$ (hypokalemie) .....	32
3.3.4 Zvýšení S- $\text{K}^+$ (hyperkalemie) .....	37
3.4 Poruchy metabolismu chloridů .....	40
3.4.1 Fyziologie.....	40
3.4.2 Snížení S- $\text{Cl}^-$ (hypochloremie) .....	41
3.4.3 Zvýšení S- $\text{Cl}^-$ (hyperchloremie) .....	42

3.5 Léčiva ovlivňující vnitřní prostředí .....	46
3.5.1 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) .....	46
3.5.2 ACEI a diuretika thiazidová .....	53
3.5.3 Diuretika thiazidová .....	54
3.5.4 Diuretika kličková .....	58
3.5.5 Kalium šetřící diuretika.....	59
3.5.6 Kalium šetřící diuretika a diuretika thiazidová .....	60
3.5.7 Beta-blokátory selektivní a thiazidová diuretika.....	63
3.5.8 Antagonisté AT <sub>1</sub> receptorů pro angiotenzin II (Sartany).....	64
3.5.9 Sartany a thiazidová diuretika .....	65
3.5.10 Nesteroidní antiflogistika .....	66
3.5.11 Kortikoidy.....	69
3.5.12 Deriváty purinu.....	70
3.5.13 β2-Selektivní adrenomimetika.....	73
3.5.14 Sympatomimetika a jiná léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest .....	74
3.5.15 Inhibitory protonové pumpy .....	76
3.5.16 Perorální antidiabetika-deriváty sulfonylmočoviny .....	77
3.5.17 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) .....	78
3.5.18 Antiepileptika .....	80
3.5.19 Hepariny .....	83
3.5.20 Antianemika .....	84
3.5.21 Kaliové sole.....	84
3.5.22 Přehled látek a jejich vlivu na vnitřní prostředí.....	86
4. Praktická část .....	88



# 1. Seznam zkratek

ACEI.....	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ACTH.....	adrenokortikotropní hormon
ADH.....	antidiuretický hormon
ANP .....	atriální natriuretický peptid
ATP .....	adenosintrifosfát
BHP .....	benigní hyperplazie prostaty
cAMP .....	cyklický adenosinmonofosfát
ECT .....	extracelulární tekutina
FNM.....	Fakultní nemocnice v Motole
CHSS .....	chronické srdeční selhávání
ICT.....	intracelulární tekutina
IST.....	intersticiální tekutina
KMP.....	klidový membránový potenciál
OR.....	poměr šancí
PAD .....	perorální antidiabetika
P-osmolalita .....	plazmatická osmolalita
PT .....	plazmatická tekutina
RZP .....	rychlá zdravotnická pomoc
S-Cl <sup>-</sup> .....	sérová koncentrace Cl <sup>-</sup>
S-K <sup>+</sup> .....	sérová koncentrace K <sup>+</sup>
S-Na <sup>+</sup> .....	sérová koncentrace Na <sup>+</sup>
S-osmolalita .....	sérová osmolalita
SSRI.....	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

S-urea.....hladina močoviny v séru  
U-Cl<sup>-</sup> .....močová koncentrace Cl<sup>-</sup>  
U-Na<sup>+</sup> .....močová koncentrace Na<sup>+</sup>  
U-Osm .....osmotická koncentrace moči

## 2. Úvod

Minulé století je spojeno s rozvojem farmakoterapie, který s sebou zároveň přinesl i řadu rizik spojených s užíváním léčiv. Kromě žádoucích účinků, pro něž jsou léčiva předepisována, jsou s působením léčiv spojeny i nežádoucí a vedlejší účinky, které určují rizika farmakoterapie.

K nežádoucím účinkům léčiv je řazeno i negativní ovlivnění vnitřního prostředí, na jehož udržování se podílejí voda, elektrolyty a pH. Narušení rovnováhy mezi těmito složkami vede k poruchám vnitřního prostředí. Dlouhodobější či akutně vzniklé výrazné nerovnováhy mohou vést k poškození organismu nebo dokonce až ke smrti. Proto při již vzniklé poruše vnitřního prostředí je snahou o znovuobnovení fyziologického stavu, prioritou by však mělo být předcházení vzniku poruchy vnitřního prostředí u rizikových pacientů, tedy i u těch, kteří užívají léčiva, o kterých je již známo, že mohou mít vliv na rovnováhu vnitřního prostředí.

V naší práci se snažíme zhodnotit vliv farmakoterapie na vnitřní prostředí (zvláště pak na sérového hladiny sodíku, draslíku a chloridů) u pacientů přijatých v období od 11.4. do 30.8. 2004 na interní kliniku fakultní nemocnice v Motole.

Cílem této diplomové práce je zjistit, zda existuje statisticky významný vztah mezi expozicí léčivu a vznikem poruch minerálního hospodářství, tedy potvrzení nezbytnosti zvažování rizika vlivu farmakoterapie na vnitřní prostředí při předepisování léčiva pacientovi.



## **3. Teoretická část**

### **3.1 Vnitřní prostředí**

#### **3.1.1 Definice vnitřního prostředí**

Jako vnitřní prostředí se označuje tekutina, která je v těsném kontaktu se všemi buňkami organismu. Buňky z této tekutiny přijímají látky důležité pro svůj metabolismus a naopak zpětně do ní odevzdávají produkty tohoto metabolismu.

Objem a složení vnitřního prostředí musí být udržovány na konstantních hodnotách. Respektive tyto hodnoty kolísají jen v úzkém rozmezí a jsou dány dynamickou rovnováhou všech procesů, které se vnitřního prostředí týkají. Stálost vnitřního prostředí se označuje jako homeostáza vnitřního prostředí (Schúck, 2000).

Na udržování vnitřního prostředí se podílejí tři složky-voda, elektrolyty a pH. Tyto složky jsou na sobě navzájem závislé, nelze jednu rovnováhu oddělit od druhé (Kováč a kol., 1986).

Vnitřní prostředí lze rozdělit na extracelulární tekutinu (ECT) a na intracelulární tekutinu (ICT). ECT se dále dělí na intersticiální tekutinu (IST), která je v přímém kontaktu s jednotlivými buňkami, a na intravazální tekutinu (plazmatickou tekutinu (PT)), která se nachází v intravaskulárním prostoru. ECT a ICT jsou vzájemně odděleny

buněčnými membránami s různými možnostmi pro průnik vody, iontů a jiných látek (Masopust, 1998).

Nejdůležitějšími osmoticky aktivními typy částic v ECT jsou  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  a  $\text{HCO}_3^-$  a v ICT jsou to  $\text{K}^+$  a fosfát (Vácha, 1994).

Jak již bylo uvedeno, je snahou udržet objem a složení vnitřního prostředí v úzkém rozmezí. Dojde-li ke změně volumu nebo koncentrace elektrolytů, vzniká *porucha hospodaření s vodou a elektrolyty*.

Pro udržení normálního objemu a osmolality tělesných tekutin je důležité, aby se rovnal denní příjem solventu (vody) a solutů s denním výdejem. Protože je hlavním extracelulárním solutem  $\text{Na}^+$ , je regulace objemu a osmolality ECT dána výhradně regulací rovnováhy vody a  $\text{Na}^+$  (Vácha, 1994).

Plazmatická osmolalita (P-osmolalita) je hlavně určena sérovou koncentrací  $\text{Na}^+$  (S-  $\text{Na}^+$ ), tzn., že teoreticky by měla být P-osmolalita určena přísunem nebo vylučováním  $\text{Na}^+$  při konstantním obsahu vody, ale ve skutečnosti je osmolalita dána spíše přísunem nebo ztrátami vody. Velikost ECT je určena obsahem celkového tělového  $\text{Na}^+$  (Masopust, 1998).

### 3.1.2 Kinetika vnitřního prostředí-regulace objemu buněk

Nejen regulace objemu ECT je důležitá, ale pro organismus je nezbytná i regulace objemu buněk, při které se uplatňují elektrolyty, ale i nízkomolekulární látky.

Dojde-li ke *zvětšení objemu buněk*, náprava je dána výstupem některých elektrolytů a nízkomolekulárních látek z buněk do ECT. Tím dochází k poklesu osmotické koncentrace v ICT, vytváří se osmotický gradient, který určuje přesun vody z ICT do ECT a umožní tak normalizaci buněčného objemu.

V transportu elektrolytů dochází k těmto změnám:

- u většiny buněk jsou aktivovány kaliové kanály a  $K^+$  tak ve větším množství pronikají z buněk do ECT. Dále je také zvýšen průnik  $Cl^-$  či jiných anionů z buňky do ECT,
- zvyšuje se kotransport  $K^+$  a  $Cl^-$  z buněk do ECT,
- zvyšuje se směna  $K^+/H^+$  a směna  $Cl^-/HCO_3^-$ , čímž se zvyšuje výstup  $K^+$  a  $Cl^-$  z buněk do ECT,
- zvyšuje se směna  $Na^+/Ca^{2+}$ ; kalciové ionty jsou z buňky vypuzovány  $Ca^{2+}$  ATPázou,
- natriové kanály jsou inhibovány,
- je aktivována  $Na^+$  ATPáza,
- ve větší míře dochází k výstupu organických osmolytů (sorbitol, taurin, betain).

Při *zmenšení buněčného objemu* dochází ke zvýšenému průniku elektrolytů z ECT do ICT. Tento průnik elektrolytů vyvolá zvýšení osmotické koncentrace v buňce, čímž dojde k přesunu vody z ECT do ICT.

Jsou aktivovány tyto elektrolytové transporty:

- aktivace směny  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  a  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , nastává tak intracelulární akumulace  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$ ,
- zvyšuje se jednak kotransport  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$  a jednak kotrasport  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$ ,
- zvyšuje se průnik  $\text{Na}^+$  natriovým kanálem, což aktivuje  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPázu (sodíkovou pumpu),
- inhibují se kanály pro výstup  $\text{K}^+$  a  $\text{Cl}^-$ ,
- aktivují se kotransporty  $\text{Na}^+$  a inozitol,  $\text{Na}^+$  a taurin,  $\text{Na}^+$  a betain,
- inhibicí fosfodiesterázy se zvyšuje intracelulární koncentrace glycerolfosforylcholinu,
- aktivací aldoreduktázy se zvyšuje intracelulární koncentrace sorbitolu.

Protože regulace buněčného objemu transportem elektrolytů je omezena v důsledku snížení stability proteinových molekul zvýšením intracelulární koncentrace elektrolytů, podílejí se na regulaci buněčného objemu i některé organické látky. K těmto neelektrolytovým osmolytům, které buněčné proteiny nedestabilizují, se řadí hlavně sorbitol, inozitol, taurin, betain a glycerolfosforylcholin. Proteosyntéza, která je spojená se snížením intracelulární koncentrace aminokyselin, snižuje intracelulární osmolalitu. Rozklad velkých proteinových molekul naopak

zvýšuje osmolalitu zvýšením intracelulární koncentrace aminokyselin. Na intracelulární osmolalitu má vliv i rozklad glykogenu na monosacharidy a rozklad tuků na triacylglyceroly.

Při změně membránového transportu elektrolytů, který ovlivňuje buněčný objem, dochází také ke změně intracelulárního pH. Při zvětšení buněčného objemu dochází ke zvýšení pH a naopak (Schúck, 2000).

### 3.1.3 Regulace objemu ECT

Při zmenšení objemu ECT, především intravaskulárního objemu, se uplatňují vysokotlakové baroreceptory (v oblasti karotického sinu a aortálního oblouku), nízkotlakové volumoreceptory (v oblasti pravého srdce a aortálního oblouku), juxtaglomerulární aparát a neurohypofýza.

Atriální volumoreceptory a arteriální baroreceptory aktivují sympatikus, který zajistí příslušné hemodynamické změny. Juxtaglomerulární aparát je skupina buněk těsně u ledvinného glomerulu, z nichž se do krve vylučuje hormon renin. Dochází tak k aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron. Renin je proteolytický enzym, který štěpí decapeptid angiotensin I, který cirkuluje v krvi. Z angiotensinu I jsou pak prostřednictvím angiotensin konvertujícího enzymu odštěpeny dva zbytky aminokyselin a vzniká tak oktapeptid angiotensin II, který je už vlastním hormonem. Působí přímou vasokonstrikci kapilární stěny, čímž udržuje krevní tlak, a dále stimuluje buňky zona glomerulosa (v kůře nadledvin) k tvorbě a sekreci

aldosteronu, který podporuje retenci natria a v důsledku toho i vody. Neurohypofýza je zodpovědná za uvolňování do krve antidiuretického hormonu (ADH). Dále se inhibuje uvolňování atriálního natriuretického peptidu (ANP). ANP se tvoří v srdeční síni při roztažení síně větším objemem tekutiny v cévách a zvyšuje vylučování natria.

Kromě těchto regulačních mechanismů se uplatňují další mechanismy, z nichž významné jsou prostaglandiny, NO, systém kalikrein-kininový a endoteliny (Schúck, 2000).

Prostřednictvím mechanismů popsanými výše, dochází k úpravě cirkulujícího objemu.

#### 3.1.4 Regulace osmolality ECT

Plazmatická osmolalita (P-osmolalita) je určována  $S\text{-Na}^+$ . Udržuje se ve velmi úzkém rozmezí, tj. 280-290 mmol/kg.

Hodnota je udržována pomocí osmoregulačního systému, který se nachází v hypotalamu. Zde jsou uloženy osmoreceptory, které jsou schopny reagovat na změnu P-osmolality již o 2%, ať již se jedná o vzestup či pokles hodnoty P-osmolality. Při stimulaci osmoreceptorů (tj. při zvýšení hodnoty P-osmolality) dochází k uvolnění ADH z neurohypofýzy a současně se zvyšuje pocit žízně. Kromě toho samotné zvýšení P-osmolality vyvolává pocit žízně přes tzv. orofaryngeální reflex, který je aktivován suchostí sliznice v této oblasti.

Uvolnění ADH při zvýšení P-osmolality zvyšuje v distálním úseku nefronu permeabilitu pro vodu. ADH se zde váže na receptor na bazolaterální membráně a vytváří s ním komplex, který aktivuje adenylátcyklázu. Tento enzym katalyzuje přeměnu ATP na cAMP, který aktivuje proteinkinázu. Ta pravděpodobně působí na vezikuly uložené poblíž lumenální membrány. Tyto vezikuly obsahují aquaporiny 2, což jsou proteinové molekuly, které zajišťují rychlý průnik vody. Vezikuly se spojí s lumenální membránou a prostřednictvím aquaporinů 2 se tvoří vodní kanály, které usnadní průnik vody lumenální membránou. Vodní kanály jsou endocytózou uvolněny a voda je dopravena prostřednictvím vezikulů k bazolaterální membráně, kde aquaporiny 3 umožní průnik vody z buňky do peritubulární ECT. Diuréza se snižuje, voda je zadržována organismem a P-osmolalita se snižuje (Schúck, 2000).

### 3.1.5 Zvýšení S-osmolality

Ke zvýšení osmolality může dojít z více důvodů. Při zvýšených hodnotách dochází k přesunu vody z ICT do ECT, což vede k dehydrataci buněk. Dehydratace mozkových buněk způsobuje letargii, slabost, křeče, až koma.

- Jednou z příčin zvýšení S-osmolality může být *větší ztráta vody než NaCl* (hyperventilace, nadměrné pocení). K nadměrné ztrátě vody může dojít především u horečnatých stavů s hyperventilací. Tyto ztráty jsou zvláště

významné u kojenců či pacientů v komatu, kteří nemohou podle potřeby-vlastní vůlí (pocit žízně)-přijímat vodu.

- Další příčinou zvýšení S-osmolality může být *zvýšený přísun osmoticky aktivních látek* (podání hyperosmolárních roztoků elektrolytů; otrava ethanolem, glykoly, Fridexem, salicyláty; excesivní endogenní produkce neelektrolytů, např. urey při renálním selhání, glukosy u diabetického komatu).

### 3.1.6 Snížení S-osmolality

Při hypoosmolalitě se inhibuje uvolňování ADH, tím dochází ke zvýšené diuréze, která trvá až do úpravy osmolality. K upravení osmolality ale dochází pomocí aldosteronu, který je secernován při sníženém cirkulujícím objemu.

- Příčinou mohou být *ztráty elektrolytů* (zejména  $\text{Na}^+$ ) *větší než vody* (hypoosmolární dehydratace).
- Dále ke snížení hodnoty S-osmolality může dojít *při nadměrném pocení a současném pití tekutiny bez elektrolytů*.
- Také při pooperačních ztrátách *tekutin hrazených isoosmolárními roztoky glukosy s nízkým obsahem elektrolytů* (30 mmol/kg NaCl) může vést ke snížení hodnot S-osmolality. Po metabolizaci glukosy nastává hypoosmolalita (Masopust, 1998).



## 3.2 Poruchy metabolismu sodíku

### 3.2.1 Fyziologie

Natrium je hlavním kationem ECT, ale nezanedbatelná část celkového natria v těle (asi 40%) se nachází i mimo ECT. Koncentrace  $\text{Na}^+$  v ECT je okolo 140 mmol/l a asi 1-2% je vázáno na proteiny. Protože koncentrace v ICT je významně nižší než v ECT (3-35mmol/l v závislosti na typu tkáně), vytváří se mezi ECT a ICT sodíkový koncentrační gradient, který je udržován aktivní metabolickou činností buněk. Významnou roli v udržování tohoto gradientu hraje  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ATPáza (sodíková pumpa). Sodíková pumpa vypuzuje 3 ionty  $\text{Na}^+$  z buňky a do buňky vnáší 2 ionty  $\text{K}^+$ .

$\text{Na}^+$  je přijímán potravou ve formě NaCl. Množství přijatého NaCl za den je individuální, pohybuje se v rozmezí 6-15g, což odpovídá 100-250 mmol/24 hod.  $\text{Na}^+$ . Příjem  $\text{Na}^+$  není nijak zvlášť ovlivňován chutí, proto příjem soli může mnohonásobně převyšovat potřebu. Natrium je z největší části vylučováno ledvinami, jinak ke ztrátám dochází také fekálním vylučováním (5mmol/24 hod.) nebo při zvýšeném pocení. Ztráty natria potem jsou variabilní, protože koncentrace  $\text{Na}^+$  v potu velmi kolísá a závisí na stupni adaptace organismu na horké prostředí. Pokud jsou extrarenální ztráty natria fyziologické, lze je zanedbat, a pak močové vylučování natria odpovídá jeho příjmu potravou a tekutinami.

Protože je  $\text{Na}^+$  hlavním kationem ECT a spolu s doprovázejícími anionty tvoří největší část osmoticky aktivních látek v ECT, je regulace

homeostázy  $\text{Na}^+$  spojená s regulací objemu ECT.  $\text{Na}^+$  je tedy odpovědný za objem ECT. Změny S- $\text{Na}^+$  nasvědčují poruchám vodního hospodářství a osmoregulace (Schúck, 2000; Masopust, 1998).

### 3.2.2 Vylučování $\text{Na}^+$ ledvinami

Natriové ionty se volně profiltrují přes glomerulární membránu. Jejich koncentrace v glomerulárním ultrafiltrátu je stejná jako v séru.

V *proximálním tubulu* se zpětně resorbuje 50-70% profiltrovaného množství.  $\text{Na}^+$  se do tubulární buňky dostává díky transportéru směnou za  $\text{H}^+$ , které vznikají disociací  $\text{H}_2\text{CO}_3$  na  $\text{H}^+$  a  $\text{HCO}_3^-$  pomocí intracelulární karboanhydrázy. Vzniklé bikarbonátové ionty jsou dále využity k transportu  $\text{Na}^+$  do peritubulární tekutiny pomocí karboanhydrázy uložené na bazolaterální membráně tubulární buňky.  $\text{Na}^+$  je také aktivně vypuzované do peritubulární ECT výměnou za  $\text{K}^+$  pomocí sodíkové pumpy, která tak zajišťuje vysokou intracelulární koncentraci  $\text{K}^+$ . Voda a  $\text{Cl}^-$  sledují pohyb  $\text{Na}^+$  pasivně.  $\text{Na}^+$  může též pronikat pasivně intercelulárními štěrbinami.

V *tlusté části Henleovy kličky* je transport  $\text{Na}^+$  do tubulární buňky umožněn pomocí kotransportu  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  a  $2\text{Cl}^-$ . Tento kotransportér je ovlivnitelný furosemidem.

V *distálním tubulu* se  $\text{Na}^+$  dostává do tubulární buňky pomocí kotransportéru  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$ , který je ovlivnitelný thiazidovými diuretiky.

Ve *sběrných kanálcích* umožňuje přesun  $\text{Na}^+$  z tubulu do peritubulární ECT sodíkový kanál. Aktivita tohoto kanálu je ovlivnitelná amiloridem (Schúck, 2000).

### 3.2.3 Zvýšení S- $\text{Na}^+$ (hypernatremie)

Jako hypernatremie je označován stav, při němž stoupne sérová koncentrace  $\text{Na}^+$  nad 144 mmol/l (Masopust, 1998).

#### ➤ ***Hypernatremie s dehydratací (hypovolemií)***

Jednou z příčin hypernatremie je zvýšená ztráta vody bez  $\text{Na}^+$ . To znamená, že se jedná o *dehydrataci s hypernatremií*. Tento stav je dán převážně poruchou metabolismu vody. (Nejedná se tak o dehydrataci podmíněnou zvýšenou ztrátou vody a  $\text{Na}^+$ ). K deficitu vody může docházet u kojenců či pacientů v komatu, u nichž se nemůže uplatnit pocit žízně. Stejně tak ale mohou nedostatkem vody trpět i staří pacienti při vědomí, u nichž je ale snížený pocit žízně. Dále k nedostatečnému příjmu vody může docházet u lidí s postižením CNS, nebo u jedinců s poruchami polykání při patologických stavech v dutině ústní. U starších pacientů se deficit vody může projevit poruchou psychického stavu, která může být mylně považována za projev mozkové aterosklerózy. Při deficitu vody se mohou dále objevit bolesti hlavy, malátnost, křeče až kóma. Dehydratace se projevuje suchostí

sliznic a sníženým kožním turgorem. Tyto projevy dehydratace mohou být obtížně odhadnuty u pacientů , kteří dýchají ústy či u starých pacientů, u nichž se zpomaluje vyrovnávání kožní řasy v důsledku stařeckých změn v kůži. Dále se snižuje diuréza a vytváří se hypertonická moč. I zde se ale musí brát v úvahu, že hodnota močové osmolality závisí na věku (koncentrační schopnost ledvin s věkem klesá) a také u pacientů se současným postižením funkce ledvin (např. u pacientů s BHP či starších žen s chronickou infekcí močových cest) může dojít k určitým změnám v hodnotách. Hypernatremie je dále spojena se zvýšením S-osmolality, musí být však posouzeno, zda není zvýšena glykémie či sérová hladina močoviny (Schúck, 2000).

K dehydrataci s hypernatremií však může dojít i při zvýšených ztrátách vody, k nimž může dojít extrarenální nebo renální cestou:

#### **a) Zvýšené ztráty extrarenální**

Ke zvýšeným ztrátám extrarenálním může dojít při *hořčnatých stavech spojených se zvýšeným perspiratio insensibilis a pocením*. K těmto ztrátám většinou dochází při infekčním onemocnění, kdy ztráty vody jsou nedostatečně hrazeny. Při pocení dochází i ke ztrátám elektrolytů, tyto ztráty ale nepřevyšují ztráty vody. Ke ztrátám vody může dojít i při *zvracení*, kdy koncentrace  $\text{Na}^+$  ve zvracích je nízká. Další možností extrarenální ztráty vody jsou *velké průjmy*, při nichž obvykle dochází ke ztrátám vody i  $\text{Na}^+$ , ale v některých případech mohou být ztráty vody výrazně vyšší než ztráty  $\text{Na}^+$ .

### ***b) Zvýšené ztráty renální***

Ke zvýšeným renálním ztrátám vody dochází při centrální či nefrogenním diabetu insipidu nebo při nenatriové osmotické diuréze. Při *diabetu insipidu* vzniká hypernatremie jako důsledek nedostatečného hrazení ztrát tekutin (hypotonické moče). Diabetes insipidus je patologický stav, při němž je nedostatečně produkován ADH (centrální diabetes insipidus) či tubuly mají sníženou citlivost k ADH (nefrogenní diabetes insipidus). Příčinou *nenatriové osmotické diurézy* je vzrůst sérové koncentrace nenatriového solutu (např. glukózy, močoviny, manitolu). Ledvinami je pak vylučováno více vody než  $\text{Na}^+$  (Schúck, 2000).

#### **➤ *Hypernatremie při normální hydrataci***

K hypernatremii může docházet i při *normálním hydrataci*, eventuálně *při lehké hyperhydrataci*. Příčinou může být:

- nesprávné terapeutické *užití hypertonických roztoků NaCl* v infuzi či nevhodně zvolené množství roztoku  $\text{NaHCO}_3$  při infuzní léčbě metabolické acidózy,
- *primární hyperaldosteronismus* (Connův syndrom), jenž se vyznačuje nadprodukcí aldosteronu a jehož příčinou nejčastěji bývá nezhoubný nádor nadledvin. Sekrece aldosteronu není zpětnovazebně regulována. Vzniká hypokalemie, zvyšuje se hydrogenuhličitan v plazmě. Močová koncentrace  $\text{Na}^+$  ( $\text{U-Na}^+$ ) je zprvu nízká, později vzrůstá (Masopust, 1998).

### ➤ **Idiopatická hypernatremie**

S-Na<sup>+</sup> může být i trvale zvýšena bez známé příčiny, jedná se o tzv. *idiopatickou hypernatremii*. Pravděpodobně je to způsobeno tím, že osmotická regulace je nastavena na vyšší hodnoty (Schúck, 2000).

### **3.2.4 Snížení S-Na<sup>+</sup> (hyponatremie)**

Jako hyponatremie je označován stav, při němž klesne sérová koncentrace Na<sup>+</sup> pod 137 mmol/l (Masopust, 1998).

Pokles hodnot S-Na<sup>+</sup> může být dán ztrátami Na<sup>+</sup> nebo/a ziskem vody. Klesne-li S-Na<sup>+</sup> pod 125 mmol/l během 48 hodin, jedná se o *akutní hyponatremii*, která se projevuje nauzeou, zvracením, bolestmi hlavy. Při větších hyponatremiích se může objevit i psychická dezorientace, poruchy vědomí až kóma. Je-li rozvoj hyponatremie pomalejší, jedná se o *chronickou hyponatremii*. Ta se projevuje spavostí, křečemi. Mortalita chronické hyponatremie je výrazně nižší (méně než 10%) než mortalita u těžkých akutních hyponatremiích (S-Na<sup>+</sup> menší než 120 mmol/l) spojená s edémem mozku (Schúck, 2000).

*Pseudohyponatremie* je stav, kdy laboratorní výsledky ukazují na hyponatremii, ve skutečnosti je ale zvýšena nevodná fáze plazmy (proteiny, lipidy), tudíž zastoupení vody v plazmě je nižší. Na<sup>+</sup> se

distribuuje jen ve vodné fázi, a proto množství sodíku na 1 ml plazmy je nižší (Saunders, 1994).

### ***Diferenciálně diagnostický postup při rozpoznávání příčiny hyponatremie***

Při hodnocení hyponatremie je důležité neopomenout hodnotu S-osmolality. Zohlednění S-osmolality umožní vyloučit pseudohyponatremii, která není spojena s nebezpečím edému buněk. O pseudohyponatremii se jedná tehdy, je-li ***S-osmolalita normální***.

Je-li ***S-osmolalita snižená***, pak se dále posuzuje  $U-Na^+$ . Je-li hodnota  $U-Na^+$  *menší než 20 mmol/l*, příčinou hyponatremie při hypovolemii může být např. zvracení, průjem; při euvolemii akutní přetížení vodou; při edémových stavech jaterní cirhóza, nefrotický syndrom či městnané srdeční selhaní. Je-li  $U-Na^+$  *větší než 20 mmol/l*, příčinou hyponatremie při hypovolemii může být užívání diuretik, nefropatie spojené se snížením tubulární resorpce  $Na^+$ , deficit mineralokortikoidů a glukokortikoidů atd.; při euvolemii může být příčinou hyponatremie chronické předávkování vodou.

Je-li ***S-osmolalita zvýšená***, pak se jedná o hypertonickou hyponatremii (např. při hyperglykemii) (Schúck, 2000; Masopust, 1998).

➤ ***Hyponatremie při současné dehydrataci (hypovolemii)***

Hyponatremie je v tomto případě dána relativně většími ztrátami  $\text{Na}^+$  než vody. Rozlišují se dvě podskupiny podle mechanismů vedoucích k daným změnám:

***a) Zvýšené ztráty extrarenální***

Hypovolemie může být způsobená zvracením, průjmem či nadměrným pocením. Pokud ztráty vody jsou hrazeny tekutinami s nízkým obsahem elektrolytů, dochází k hyponatremii a hypoosmolalitě. Kromě pití vody bez elektrolytů způsobuje hyponatremii i zvýšená sekrece ADH, která je daná hypovolemií. Zvýšená sekrece ADH vede ke zvýšené retenci vody a tedy k naředění  $\text{S-Na}^+$ .

Protože hypovolemie sekreci ADH stimuluje a hypoosmolalita naopak inhibuje, dochází zde k rozporu v signálech pro sekreci ADH. Organismus však dává přednost účinku hypovolemie, proto se i při hypoosmolalitě zvyšuje sekrece ADH.

U tohoto druhu hyponatremie je  $\text{U-Na}^+$  nízká (menší než  $20\text{mmol/l}$ ) a osmotická koncentrace moči ( $\text{U-Osm}$ ) je větší než  $400\text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ .

***b) Zvýšené ztráty renální***

- Léčení diuretiky. Hyponatremii mohou způsobit hlavně thiazidová diuretika, méně častěji pak kličková. Hyponatremii mohou diuretika způsobit třemi způsoby: pro hypovolemii, deplecí  $\text{K}^+$ , snížením zpětné resorpce  $\text{NaCl}$  v dilučním segmentu nefronu.



- Renální onemocnění. Polyurická fáze chronické renální insuficience, polyurická forma akutního selhání, polycystické ledviny a jiná renální onemocnění mohou vést k velkému snížení tubulární resorpce  $\text{Na}^+$ . Ke zvýšeným renálním ztrátám  $\text{Na}^+$  může docházet i u pacientů s transplantovanou ledvinou, kdy tubulární transport  $\text{Na}^+$  je postižen v souvislosti s postischemickým postižením ledvin a tubulotoxickým působením některým farmak.
- Deficit mineralokortikoidů a glukokortikoidů (např. Addisonově chorobě). Hyponatremie je v tomto případě spojená se zmenšením objemu ECT, protože nedostatek aldosteronu vede ke zvýšenému močovému vylučování  $\text{Na}^+$  a zároveň i vody. Hyponatremie je i doprovázená hyperkalemií, protože kromě snížení tubulární resorpce  $\text{Na}^+$  v důsledku nedostatku aldosteronu dochází ke snížení tubulární sekreci  $\text{K}^+$ .
- Pseudohypoaldosteronismus. U pacientů s pseudohypoaldosteronismem mohou být nalezeny vysoké plazmatické hladiny aldosteronu, ale protože citlivost tubulárních buněk na aldosteron je snížena, dochází ke změnám tubulárního transportu  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$ .

U těchto druhů hyponatremie s hypovolemií podmíněnou zvýšenými renálními ztrátami  $\text{Na}^+$  je  $\text{U-Na}^+$  zvýšená (vyšší než 20 mmol/l) a hodnota  $\text{U-Osm}$  je menší než 400 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ .

➤ ***Hyponatremie při normálním stavu hydratace („euvolemická“ hyponatremie)***

Hyponatremie tohoto typu je dána dilucí  $\text{Na}^+$  v ECT. V organismu je množství  $\text{Na}^+$  normální, ale je lehce zvýšen objem celkové vody.

Příčinou může být:

- syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH). SIADH je způsoben např. poškozením mozku (hypothalamového centra) nebo zvýšenou sekrecí ADH ze zadního laloku hypofýzy (při tumoru, encefalitidě apod.) nebo ektopickou tvorbou v některých tumorech nebo z důvodů postoperačních poruch atd. K hyponatremii dochází pro retenci vody.
- některá farmaka potencující účinek ADH. Mezi tato léčiva jsou řazena např. nesteroidní antirevmatika, cyklofosfamid, klofibrát, chlorpropamid, thiazidová diuretika.
- velký příjem vody. Při polydipsii dochází k diluci  $\text{Na}^+$  v ECT.

➤ ***Hyponatremie při současném zvětšení objemu ECT (hypervolemická hyponatremie)***

Při nedostatečném renálním vylučování  $\text{Na}^+$  dochází ke zvětšení objemu ECT. Retence  $\text{Na}^+$  je spojena s retencí vody, což vede k otokům.

K tomuto typu hyponatremie dochází především u pacientů se srdečním selháním, jaterní cirhózou a nefrotickým syndromem, pokud základní nemoc trvá delší dobu či se jedná o špatný nutriční stav. Zprvu

je expanze ECT normonatremická, protože retence  $\text{Na}^+$  a vody probíhá v míře odpovídající normálním podmínkám. Hyponatremie nastává v důsledku:

- neúměrně velkému příjmu vody, který nemůže být vyloučen při současné vyšší produkci ADH,
- snížení aktivity sodíkové pumpy při malnutrici, čímž je  $\text{Na}^+$  nedostatečně čerpán z buněk,
- zpomalené metabolické inaktivace ADH (u chronických jaterních onemocněních).

U-Osm je v těchto případech obvykle větší než 350 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ , U- $\text{Na}^+$  je menší než 20 mmol/l.

Při extrémně nízkých hodnotách glomerulární filtrace, ke kterým může dojít při akutním či chronickém selhání ledvin, může také dojít k rozvoji hypervolemické hyponatremie. Nemocní často trpí větší žízní, což vede k zvýšenému příjmu vody. Stimulem pro pocit žízně je angiotensin II.

U-Osm je menší než 350 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$  a U- $\text{Na}^+$  je větší než 20 mmol/l (Schúck,2000; Masopust, 1998).

### ➤ **Hyponatremie z nedostatečného přívodu $\text{Na}^+$**

Nesmí se opomenout ani hyponatremie způsobená nedostatečným přívodem  $\text{Na}^+$  (ve formě NaCl). Tento typ hyponatremie z nedostatečného příjmu je ale velmi vzácný (Masopust, 1998).

## 3.3 Poruchy metabolismu draslíku

### 3.3.1 Fyziologie

Většina  $K^+$  se nachází uvnitř buněk (98%), je tedy hlavním intracelulárním kationtem. Aniontovým partnerem  $K^+$  jsou organické makromolekulární fosfáty. Koncentrace  $K^+$  v ICT je kolem 100-140 mmol/l, kdežto v ECT je to asi 4 mmol/l.

Význam  $K^+$  spočívá především v tvorbě a udržení klidového membránového potenciálu (KMP). Jsou zde dva důležité faktory vedoucí ke KMP. Prvním z nich je  $Na^+$ ,  $K^+$  ATPáza, která zajišťuje přenos tří  $Na^+$  ven z buněk a dvou  $K^+$  do buněk. Tento transport je označován za elektrogenní, protože z buňky je transportováno více pozitivních iontů, než je dovnitř transportováno. Druhým faktorem je průnik  $K^+$  ven z buňky, který je dán koncentračním gradientem. Vstup  $Na^+$  do buněk je omezen, protože permeabilita membrány je daleko nižší pro  $Na^+$  než pro  $K^+$ . Díky těmto procesům je ICT elektronegativní. KMP je důležitý pro řadu biologických dějů, hlavně pro činnost svalových buněk včetně myokardu (Saunders, 1994).

Další význam  $K^+$  spočívá v nutnosti přítomnosti  $K^+$  v cytoplazmě pro proteosyntézu a syntézu glykogenu.  $K^+$  je kofaktorem mnoha enzymů (Vácha, 1994).

Kromě sodíkové pumpy a transportu  $K^+$  přes membránu díky koncentračnímu gradientu se uplatňuje v přenosu  $K^+$  mezi ICT a ECT i směny  $Na^+/K^+$  a  $K^+/H^+$ , jež nejsou spojeny se změnami osmolality ICT a

ECT . Se změnami osmolality je spojen transport  $K^+$  a  $Cl^-$  z buněk do ECT, kdy dochází ke snížení osmolality v ICT, a tedy transportem vody z buněk a transport  $Na^+$ ,  $K^+$   $2Cl^-$  z ECT do buňky, který působí opačně (Schúck, 2000).

Kromě toho, že je  $K^+$  spřažen s transportem elektrolytů, ovlivňuje i transport neelektrolytů, a to buď přímo (např. interakcí s přenašečem pro cukry v tenkém střevě), nebo nepřímo ovlivněním membránového napětí (Vácha, 1994).

**Distribuce  $K^+$**  je také ovlivněna hormony, stavem acidobazické rovnováhy, sodíkovou pumpou, rozpadem či produkcí buněk, hyperosmolalitou a adosteronem.

Inzulin způsobuje přesun  $K^+$  z plazmy do buněk, a podobně působí i adrenalin. Dochází tak ke snižování S- $K^+$ .

Při změnách acidobazické rovnováhy se uplatňuje v celkové bilanci směna  $K^+/H^+$ . Při alkalóze dochází k přesunu  $K^+$  z ECT do ICT, naopak acidóze zvyšuje únik  $K^+$  z ICT do ECT (Masopust, 1998), záleží však na tom, která látka podmiňuje vzestup koncentrace  $[H^+]$ . V případě anorganické kyseliny dochází k výměně  $H^+$  za  $K^+$ , tedy výměna „kationt za kationt“, jedná-li se o zvýšení  $[H^+]$  organickou kyselinou, pak její aniont může pronikat z ICT do ECT společně s  $H^+$ . Nejedná se tedy o směnu iontů na buněčné membráně a tedy ani  $K^+$  se nebude transportovat z ICT do ECT (Schúck, 2000).

Sodíková pumpa je důležitá pro udržování koncentrace  $K^+$  v plazmě. Může být stimulována aldosteronem, insulinem, katecholaminy.

Při traumatech, ischemiích může docházet k rozpadu buněk, čímž se uvolní intracelulární zásoby  $K^+$ , což vede k hyperkalemii. Naopak při rychlé proliferaci buněk se nabírá  $K^+$  do nově vznikajících buněk, což může vést k hypokalemii.

Také hyperosmolalita může vést k vzrůstu plazmatické koncentrace  $K^+$ . Příkladem je hyperglykémie. Voda proudí podle osmotického gradientu a strhává s sebou  $K^+$  do ECT (Vácha, 1994).

Aldosteron může působit snížení  $S-K^+$  i extrarenálně, pokud je podán pacientům se sníženou produkcí aldosteronu a při současné hyperkalemii. Aldosteron stimuluje průnik  $K^+$  z ECT do ICT. U zdravých pacientů pokles  $S-K^+$  prostřednictvím aldosteronu není tak výrazný (Schúck, 2000).

Dostatečný přívod  $K^+$  je zajištěn potravou (maso, zelenina). Vstřebávání  $K^+$  se uskutečňuje v tenkém střevě. Pokud ledviny fungují tak, jak mají (regulace vylučování  $K^+$  ve sběrných kanálcích je zachována), nehrozí hromadění  $K^+$  v těle, ani při nadměrném přívodu (Masopust, 1998).

### **3.3.2 Vylučování $K^+$ ledvinami**

Vylučování  $K^+$  je uskutečňováno hlavně ledvinami.  $K^+$  v glomerulech volně proniká do ultrafiltrátu.

V *proximálním tubulu* je koncentrace  $K^+$  v tubulární tekutině téměř stejná jako v ultrafiltrátu, ale na konci tubulu dochází k resorpci  $K^+$ . Na průniku  $K^+$  se, jako ve všech úsecích nefronu, podílí sodíková pumpa umístěná na bazolaterální membráně, která umožňuje vstup  $K^+$  do buněk. Průnik  $K^+$  z buňky zajišťují kaliové kanály na apikální a bazolaterální membráně. Transport  $K^+$  je zajišťován i pasivně intracelulárními štěrbinami.

V *tlusté části ascendentního raménka Henleovy kličky* je transport  $K^+$  zajištěn kotransportem  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $2Cl^-$  z lumen do buňky, jenž pro svou činnost vyžaduje dostatečnou koncentraci  $K^+$  v tubulární tekutině (která je zajištěna kanálem ROMK, jímž proniká  $K^+$  z buněk do tubulární tekutiny) a intracelulární koncentrací  $Cl^-$  (která závisí na transportu  $Cl^-$  chloridovým kanálem na bazolaterální membráně).

V *distálním tubulu* je  $K^+$  transportován kaliovým kanálem ROMK a kotransportem  $K^+$  a  $Cl^-$  z buňky do lumen.

V *kortikální části sběrných kanálů* se transport  $K^+$  uskutečňuje kanálem ROMK, kotransportem  $K^+$  a  $Cl^-$  (probíhající z buněk do tubulární tekutiny), směnou  $K^+/H^+$  ( $K^+$  jde do buňky) a opět se zde uplatňuje i sodíková pumpa na bazolaterální membráně, která zajišťuje vysokou koncentraci  $K^+$  v buňce (Schück, 2000). Sekrece  $K^+$  do moče ve sběrných kanálcích je zodpovědná za proměnlivost vylučování  $K^+$  močí. Rozhodují tři charakteristiky: 1.) negativní transepiteliální rozdíl potenciálů (podporuje sekreci  $K^+$ ), 2.) chemický gradient podporující pohyb  $K^+$  z buňky do lumen, 3.) permeabilita pro  $K^+$  lumenální membrány (Vácha, 1994).

Renální vylučování  $K^+$  je ovlivněno aldosteronem a plazmatickou koncentrací  $K^+$ . Vzestup plazmatické koncentrace  $K^+$  přímo stimuluje sekreci aldosteronu z kůry nadledvinek, který aktivuje sodíkovou pumpu v bazolaterální membráně a zvyšuje permeabilitu luminální membrány pro  $K^+$ . Dále také aldosteron zajišťuje vychytávání  $Na^+$  sliznicí tlustého střeva a naopak ztráty  $K^+$ . Vzestup plazmatického  $K^+$  způsobí přesun  $K^+$  do ICT a podporuje sekreci  $K^+$  (Masopust, 1998). Kromě aldosteronu a plazmatické koncentrace  $K^+$  se na výdeji draslíku podílí i rychlost toku tubulární tekutiny (je-li rychlost malá, koncentrace  $K^+$  roste a omezuje jeho pasivní výstup) a reabsorpce sodíku bez doprovodného aniontu. ( $Na^+$  při resorpci za sebou nechává pomaleji se resorbující  $Cl^-$ , což vyvolá elektronegativní transepiteliální gradient. Lumen je tak negativní a podporuje tak sekreci  $K^+$  a  $H^+$ . Ještě méně schopen prostupu než  $Cl^-$  je  $HCO_3^-$ ) (Vácha, 1994).

### **3.3.3 Snížení S- $K^+$ (hypokalemie)**

Hypokalemie je stav, při němž poklesne S- $K^+$  pod 3,6 mmol/l (Masopust, 1998). Hypokalemie může vznikat akutně, jež často vzniká zvýšeným přestupem  $K^+$  do buněk (např. při zvýšené aktivitě katecholaminů), nebo se může jednat o chronickou hypokalemii, která je dána renálními či extrarenálními ztrátami  $K^+$  (Vácha, 1994).

Hypokalemie se projevuje svalovou slabostí, křečemi až paralýzou, srdečními arytmiemi a změnami na EKG (extrasystoly, vysoká vlna P,



zkrácení úseku PQ, deprese úseku ST, zvýšení vlny U až splynutí s vlnou T). Při postižení gastrointestinálního traktu může docházet k meteorismu, při postižení dýchacích svalů se objevují dechové obtíže. Hypokalemie také způsobuje poruchu vylučování insulínu (Schúick, 2000).

Hlavními příčinami hypokalemie jsou:

➤ ***Zvýšený vstup do buněk (akutní hypokalemie)***

- Vstup  $K^+$  do buněk může být zvýšen stimuly  $\beta_2$ -adrenergního typu (hlavně adrenalinem). Adrenalin se podílí na akutním zvládnutí  $K^+$  zátěže. Při extrémním stresu (např. u infarktu myokardu) se můžeme setkat s poklesem plazmatické koncentrace  $K^+$  až o 1,0 mmol/l.
- Také insulín zvyšuje přesun  $K^+$  do buněk a je tak důležitý pro uložení draslíkové zátěže.
- Produkce nových buněk také zvyšuje vstup do buněk (viz. výše).
- Další příčinou je akutní metabolická a respirační alkalóza (pozn.: u respiračních acidobazických poruch jsou ale změny koncentrace  $K^+$  malé). Zvýšené pH v krvi způsobí výstup  $H^+$  z ICT do ECT, naopak  $Na^+$  a  $K^+$  přechází z ECT do ICT. U chronické alkalózy ještě navíc dochází ke ztrátám  $K^+$  do moče v distálním tubulu.

➤ **Zvýšené ztráty (chronické hypokalemie)**

**1) Renální ztráty:**

- Za zvýšené renální ztráty  $K^+$  může být zodpovědný **nadbytek mineralokortikoidů**. Pokud mají pacienti **hypertenzi** a **metabolickou alkalózu**, může se jednat o **primární nadbytek mineralokortikoidů**. U zvýšeného krevního tlaku se dále posuzuje renin, jeho zvýšení či snížení. Pokud je **zvýšená hladina aldosteronu a zvýšená reninová aktivita**, pak se může jednat o stenózu arteria renalis či primární hyperrenismus. Aldosteron stimuluje výměnu kationtů v distálním tubulu, tj. zpětnou resorpci  $Na^+$  a exkreci  $K^+$  a  $H^+$ . Jedná-li se o hyperteniku se **zvýšenou hladinou aldosteronu při nízké reninové aktivitě**, pak příčinou je primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom). Nejčastější příčinou Connova syndromu je nezhoubný nádor nadledviny. Omezení přívodu  $NaCl$  u tohoto onemocnění může zabránit hypokalemii.
- U pacientů s hypokalemii a **hypertenzí** může být zjištěna i **nízká nebo normální hladina aldosteronu**. Pak se může jednat o Cushingovu nemoc, tumory produkující ACTH či Liddleův syndrom, při němž dochází k hyperaktivitě  $Na^+$  kanálu ve sběrných kanálcích. (Vácha, 1994; Masopust, 1998). Glukokortikoidy mají v buňkách kortikální části sběrných kanálů afinitu k aldosteronovým receptorům. Za normálních podmínek se ale mineralokortikoidní účinek glukokortikoidů nemůže projevit, protože po proniknutí glukokortikoidů do nitra buněk

jsou inaktivovány 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenázou a nemohou se tak navázat na aldosteronové receptory. K vazbě glukokortikoidů na aldosteronové receptory může dojít při nedostatečné aktivitě tohoto enzymu, či při velkém množství glukokortikoidů, nebo je-li přítomen inhibitor 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenázy (např. lékořice) (Schúck, 2000).

- K primárnímu nadbytku mineralokortikoidů může vést i podávání kortikosteroidů ve vysokých dávkách.
- U pacientů s hypokalemií, **metabolickou alkalózou a normálním krevním tlakem** se dále posuzuje, zda pacienti mají ( $\text{Cl}^-$  více než 10 mmol/24 hod.) či nemají ( $\text{Cl}^-$  méně než 10 mmol/24 hod.) chloridy v moči. **Nízké vylučování  $\text{Cl}^-$**  močí ukazuje na zvracení. Zvracení vede ke ztrátám  $\text{Cl}^-$  a  $\text{H}^+$ , v krvi zůstává  $\text{HCO}_3^-$ , což vyvolá výstup  $\text{H}^+$  z ICT do ECT a vstup  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  do buněk, který vyvolá hypovolemii. Hypovolemie zvyšuje sekreci aldosteronu. Ztráty  $\text{K}^+$  močí se zvyšují.
- **Zvýšené vylučování  $\text{Cl}^-$**  močí ( a zároveň hypokalemie, metabolické alkalóza, normotenze) ukazuje na Bartterův syndrom, Gitelmanův syndrom, osmotickou diurézu, abusus diuretik či užívání některých farmak (Masopust, 1998; Vácha 1994). U Bartterova syndromu se jedná o genetický defekt přenašeče  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$  kotransportu v Henleově kličce. Aktivita tohoto kotransportu může být ovlivněna i mutací genu pro chloridový kanál či mutací genu pro  $\text{K}^+$ -kanál. Při tomto syndromu dochází k poruše koncentrování moči, natriuríze, hypokalemii a hypotenzi při zvýšené tvorbě reninu a aldosteronu.

Ledviny produkují velké množství prostaglandinů, které vyvolávají životu nebezpečnou periferní vazodilataci. Gittelmanův syndrom je mírná forma Bartterova syndromu (Silbernagl & Lang, 2001). Osmotická diuréza může být také důvodem zvýšeného renálního vylučování  $K^+$ . Jedná se především o případy podmíněné glykosurií či infuzemi hypertonických roztoků manitolu. Působení diuretik je další možností hypokalemie. Jedná se hlavně o thiazidová nebo kličková diuretika. U některých farmak dochází k tomu, že lék je vylučován jako anion, čímž zvyšuje elektronegativitu lumen, což podporuje vylučování  $K^+$ . Mezi tyto farmaka patří např. carbenicilin (Schúck, 2000).

- Další příčinou zvýšeného renálního vylučování  $K^+$  je reabsorpce  $Na^+$  s nereabsorbovatelným aniontem. Např. při renální tubulární acidóze je snížena resorpce  $HCO_3^-$ , čímž se zvyšuje transepiteliální potenciálový rozdíl, který pak podpoří sekreci  $K^+$ . Sekrece aldosteronu se zvyšuje. Zvyšuje se resorpce  $Na^+$  v distálním tubulu, zvyšuje se sekrece  $K^+$ . Hypokalemie renálního původu při metabolické acidóze se může vyvinout také při diabetické ketoacidóze. Při utilizaci glukosy se do buněk dostává  $K^+$ . Podporuje se tak hypokalemie, která je dále prohloubena ztrátami  $K^+$  strhávanými spolu s anionty ketolátek vylučovaných močí.

## **2) Extrarenální ztráty:**

- Zvýšené extrarenální ztráty  $K^+$  mohou být způsobeny průjmy, píštěly, žlučovými nebo pankreatickými drény. Při průjmech je

zvýšená ztráta vody, elektrolytů,  $\text{HCO}_3^-$ , bývá sklon k acidóze. Průjmovité sekrety mají poměrně vysokou koncentraci  $\text{K}^+$  (Masopust, 1998; Vácha, 1994).

- Ke ztrátám  $\text{K}^+$  může také docházet při nadměrném pocení. Množství  $\text{K}^+$  v potu sice není tak velké, ale při déle trvajícím pocení k hypokalemii dochází, i když tento typ hypokalemie není tak častý. Na to je třeba pamatovat u osob pracujících v horkých provozech (Schúck, 2000).

#### ➤ **Snížený příjem**

Hypokalemie při nedostatečném příjmu je vzácná. Regulační mechanismy při normální funkci ledvin přílišné hypokalemii zabraňují. Snížený příjem se projeví za patologických situací při současných ztrátách  $\text{K}^+$ .

### **3.3.4 Zvýšení S- $\text{K}^+$ (hyperkalemie)**

Hyperkalemie je stav, při němž S- $\text{K}^+$  stoupne nad 4,9 mmol/l (Masopust, 1998).

Akutní hyperkalemie vzniká abnormální distribucí  $\text{K}^+$  mezi ICT a ECT. Výstup  $\text{K}^+$  z buněk se zvyšuje nebo se porušuje nabírání  $\text{K}^+$  do buněk. Chronická hyperkalemie je většinou dána sníženou renální exkrecí při renální isufienci a/nebo hypoaldosteronismem (Vácha, 1994).

Hyperkalemie většinou probíhá asymptomaticky a prokáže se až při vyšetření elektrolytů. U těžších forem dochází ke svalové slabosti, nevolnosti až zvracení, ke svalovým záškubům, ileu, zmatenosti až kómatu. Na EKG se objevují abnormality (extrasystoly, ploché vlny P, atrioventrikulární blok, zvýšení vlny T, prodloužení úseku QT), může dojít až k fatálním arytmiím, včetně komorové fibrilace nebo k zástavě srdce (Masopust, 1998).

Příčinami hypokalemie jsou:

➤ ***Výtok z buněk (akutní hyperkalemie)***

- Může se jednat o **pseudohyperkalemii**, kterou je třeba odlišit od pravé hyperkalemie. Pseudohyperkalemie vzniká in vitro, ve zkumavce, výtokem  $K^+$  z buněk, např. při zvýšeném počtu leukocytů a destiček, které uvolňují  $K^+$  při srážení krve na zkumavce, nebo k uvolnění  $K^+$  může dojít při hemolýze erytrocytů, pokud krevní vzorek není centrifugován do jedné hodiny po odběru.
- K **pravé hyperkalemii**, způsobenou nadměrným výtokem buněk, může dojít při blokádě katecholaminů, nedostatku inzulínu, při acidóze, rozpadu buněk či hyperosmolalitě-hyperglykemii.

➤ ***Snížená exkrece moče (chronická hyperkalemie)***

- Ke sníženému renálnímu vylučování  $K^+$  dochází při **nedostatečné funkci ledvin**. Akutní renální selhání může vést k nebezpečné hyperkalemii, ale teprve až při vyřazení větší části nefronu, protože adaptační mechanismus je odolný (resorpce ve střevě se snižuje a zvyšuje se vylučování  $K^+$  stolicí).
- Další příčinou sníženého vylučování  $K^+$  močí může být **nedostatek aldosteronu**, k němuž může dojít při primární insuficienci nadledvin, hyporeninemický hypoaldosteronismus, působením inhibitorů účinku aldosteronu ( $K^+$  šetřící diuretika-amilorid, spironolakton) a užitím inhibitorů tvorby aldosteronu (ACEI,  $\beta_2$ -blokátory). Hyporeninemický hypoaldosteronismus je jednou z nejčastějších příčin hypoaldosteronismu. Často se objevuje u diabetiků, u nichž diabetická nefropatie způsobuje sníženou renální tvorbu prostaglandinů. V důsledku toho je snížena tvorba reninu, a dále pak angiotensinu a aldosteronu. Nedostatek aldosteronu omezuje zpětnou resorpci  $Na^+$  a zvyšuje resorpci  $K^+$  v distálním tubulu.

➤ ***Zvýšený přísun draslíku***

K hyperkalemii ze zvýšeného příjmu  $K^+$  dochází jen vzácně, protože při chronické zátěži draslíkem se zvyšuje exkrece  $K^+$  močí a jeho nabírání do buněk jako adaptace na  $K^+$ . K hyperkalemii při

nadměrném požívání  $K^+$  proto dochází většinou jen za současného defektu v exkreci  $K^+$  (Masopust, 1998).

## **3.4 Poruchy metabolismu chloridů**

### **3.4.1 Fyziologie**

$Cl^-$  je hlavním aniontem mimobuněčné tekutiny lidského těla, kde se ho nachází okolo 88% z celkového množství  $Cl^-$ , v ICT je to pak asi 12%.  $Cl^-$  většinou doprovází  $Na^+$ , jehož pohyb sleduje pasivně. Denně se obnovuje 5-10% celkového tělového  $Cl^-$  (Masopust, 1998).

Význam  $Cl^-$  spočívá v nezbytnosti pro vodní rovnováhu, pro regulaci osmotického tlaku, pro udržení acidobazické rovnováhy,  $Cl^-$  jsou v úzkém výměnném vztahu ke kyselinám a bazím.  $Cl^-$  se podílejí na tvorbě kyseliny chlorovodíkové v žaludku (Kováč a kol., 1986).

Na  $Cl^-$  jsou bohaté parietální buňky v žaludeční sliznici a buňky potních žláz.  $Cl^-$  jsou spolu s  $Na^+$  absorbovány v ileu a vylučování probíhá hlavně ledvinami. Koncentrace  $Cl^-$  je ovlivňována hlavně aldosteronem (Masopust, 1998).



### 3.4.2 Snížení $S\text{-Cl}^-$ (hypochloremie)

Hypochloremie je stav, při němž klesne hodnota  $S\text{-Cl}^-$  pod 97 mmol/l. Příčinou mohou být:

#### ➤ **Zvýšené ztráty**

##### **1) Renální ztráty:**

- Důvodem zvýšených ztrát  $\text{Cl}^-$  močí může být podávání diuretik, která působí na resorpci v místě spojení Henleovy kličky a distálního tubulu. Příkladem může být furosemid. Užíváním furosemidu se zvyšuje  $U\text{-Cl}^-$  i  $U\text{-Na}^+$ , vysadí-li se, krátce na to dochází k poklesu  $U\text{-Cl}^-$  i  $U\text{-Na}^+$ .
- Zvýšené ztráty  $\text{Cl}^-$  renální cestou mohou být způsobeny nadbytkem mineralokortikoidů. Může se jednat o hyperaldosteronismus, Cushingův syndrom či nádory produkující ACTH. Ke snížení  $S\text{-Cl}^-$  dochází jen při současné metabolické alkalóze, která není korigovatelná podáním chloridu sodného. U metabolické alkalózy dochází ke vzestupu  $\text{HCO}_3^-$ , což způsobí pokles  $S\text{-Cl}^-$ , aby byla zachována elektroneutralita (Masopust, 1998).
- Snížení  $S\text{-Cl}^-$  může být i důsledkem chronické hyperkapnie. Hyperkapnie je stav, který nastává při vysoké koncentraci  $\text{CO}_2$ . Tento stav vzniká při onemocnění dýchacího ústrojí či při poruchách řízení dýchání. Jedná se o respirační acidózu. Vzestup parciálního tlaku  $\text{CO}_2$  a následně pak vzestup  $\text{Na}^+$  a  $\text{HCO}_3^-$

způsobí zvýšené vylučování  $\text{Cl}^-$  ledvinami a dochází k poklesu  $\text{S-Cl}^-$  (Silbernagl & Lang, 2001).

## **2) Extrarenální ztráty:**

- K extrarenálním ztrátám  $\text{Cl}^-$  může docházet prostřednictvím gastrointestinálního traktu při zvracení či drenáži žaludku. Vzniká hypochloremická hypokalemická metabolická alkalóza, kterou lze korigovat podáním chloridu sodného.

### ➤ **Nadměrný přívod alkálií**

Nadměrný přívod alkálií může být také příčinou snížení hodnoty  $\text{S-Cl}^-$  (Masopust, 1998). Příkladem může být milk-alkali syndrom, k němuž dochází při nadměrném přívodu mléka, vápníku a antacid při léčbě peptického vředu. Vzniká hyperkalcemie a alkalóza a nastává selhávání ledvin (Vokurka & Hugo, 2000). Hypochloremie odpovídá stupni alkalózy (Masopust, 1998).

### **3.4.3 Zvýšení $\text{S-Cl}^-$ (hyperchloremie)**

Hyperchloremie je stav, při němž je hodnota  $\text{S-Cl}^-$  větší než 108 mmol/l. K příčinám jsou řazeny:

➤ ***Snížené ztráty***

- Ke zvýšení  $S\text{-Cl}^-$  může dojít při renální tubulární acidóze. Může se jednat o renální tubulární acidózu proximální (typ 2), distální (klasická či typ 1), o kombinovanou renální tubulární acidózu či renální tubulární acidózu typu 4. Příčinou proximální renální tubulární acidózy může být např. Fanconiho syndrom, toxická nefropatie či sekundární hyperparatyreóza (Masopust, 1998). Fanconiho syndrom je podmíněný geneticky či toxicky a jedná se o postižení více transportních procesů spřažených s  $\text{Na}^+$  v proximálním tubulu. Výsledkem je glykosurie, acidóza proximálního tubulu a hypokalemie. Snižuje se resorpce  $\text{HCO}_3^-$  v proximálním tubulu (Silbernagl & Lang, 2001). Snížená resorpce  $\text{HCO}_3^-$  vede ke snížení sérové koncentrace  $\text{HCO}_3^-$ . Poté dochází k novému rovnovážnému stavu, kdy se opět veškeré profiltrované množství  $\text{HCO}_3^-$  resorbuje v proximálním tubulu a projevuje se tak normální acidifikační funkce distálního tubulu. Může tak vzniknout normální kyselá moč. Při snížení sérové koncentrace  $\text{HCO}_3^-$  musí z důvodu zachování elektroneutality vzrůst  $S\text{-Cl}^-$ . Výsledkem je hyperchloremická metabolická acidóza s normálním „anion gap“. Anion gap je označení pro vyjádření tzv. reziduálních aniontů. Počítá se jako rozdíl mezi měřitelnými kationty a měřitelnými anionty v plazmě (Masopust, 1998).
- Distální renální tubulární acidóza může být získaná nebo se může jednat o vrozený tubulární defekt. O získanou formu se může jednat v případech imunopatologických procesů, jako je

Sjogrenův syndrom, dále se může vyskytnout u Wilsonovy choroby, houbových ledvin a jaterní cirhózy. Pro distální renální tubulární acidózu je typické, že pH moče je zvýšené (nad 5,8). Pro potvrzení diagnózy se podává chlorid amonný. U zdravých jedinců pH moče po podání chloridu sodného poklesne, u jedinců s distálním typem renální tubulární acidózy ke snížení pH moče nedochází. U distální renální tubulární acidózy se v distálním tubulu sekrece  $H^+$  snižuje, zvyšují se ztráty  $Na^+$ ,  $K^+$  a  $Ca^{2+}$  močí. Může vznikat nefrokalcinóza či kalciová urolitiáza.

- Další možností vzniku hyperchloremie je kombinovaná renální tubulární acidóza. Jedná se o distální typ renální tubulární acidózy se sníženou proximální tubulární resorpcí  $HCO_3^-$ .
- Dalším typem hyperchloremické renální tubulární acidózy je typ 4, který je narušen od předchozích spojen s hyperkalemií. Typ 4 se vyskytuje v několika formách, s ohledem na to, čím je podmíněna snížená produkce aldosteronu. Důsledkem je snížená distální sekrece  $H^+$  a  $K^+$ . Jednou z forem může být hyporeninemický hypoaldosteronismus (např. u diabetické nefropatie). pH moče u této formy je kyselé. U typu 4 však může být i hladina reninu i aldosteronu normální, přesto se zdá být jejich nedostatek. Příčinou je snížená citlivost tubulárních buněk. Zvláštní formou renální tubulární acidózy typu 4 je forma, kdy je abnormálně zvýšená distální tubulární resorpce  $Cl^-$ . To způsobí snížení elektronegativity v lumen a tím snížení pasivní sekrece  $H^+$  a  $K^+$  (Masopust, 1998).

- Další příčinou hyperchloremie může být chronická hyperventilace (např. u horečky, onemocnění CNS) nebo chronická hypoxie. K hypoxii dochází při omezení přenosu kyslíku k buňce. Buňky pak kryjí svou potřebu energie odbouráváním glukózy na kyselinu mléčnou a disociace kyseliny mléčné vede k metabolické acidóze (Silbernagl & Lang, 2001).
- Ke zvýšeným hladinám  $\text{Cl}^-$  může také dojít při ztrátách  $\text{HCO}_3^-$  stolicí při průjmovitém onemocnění. Pokles sérové koncentrace  $\text{HCO}_3^-$  vyvolá vzestup sérové koncentrace  $\text{Cl}^-$ , vzniká tak hyperchloremická acidóza. Stejně důsledky mají pankreatické a střevní píštěle (Masopust, 1998).

➤ ***Zvýšený příjem chloridů***

Podávání  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  či zředěného roztoku  $\text{HCl}$  může vést k metabolické acidóze. Stejně tak ale může působit i infúzní terapie argininchloridem či lyzinhydrochloridem. Málo se také myslí na to, že některá léčiva jsou podávána ve formě hydrochloridů (Schúck, 2000).

***Pseudohyperchlorémie***

Podávání bromidů může zvyšovat výsledné hodnoty  $\text{Cl}^-$ , protože stanovení pro chloridy nemusí být specifické (Masopust, 1998).

### **3.5 Léčiva ovlivňující vnitřní prostředí**

Patologické změny v natremii, kalemii či chloremii mohou být důsledkem mnoha příčin, jak již bylo uvedeno výše, ale mohou být i nežádoucím účinkem léku, který pacient užívá. Protože podle odhadů zemře v USA na nežádoucí účinky léků více než 100 000 hospitalizovaných pacientů ročně (a nejinak tomu je i jinde ve světě), věnuje se nežádoucím účinkům stále větší pozornost. Nežádoucí účinky jsou na 4. až 6.místě mezi příčinami smrti (Alušík, 2001).

V následující části jsou uvedeny skupiny léčiv, které mohou mít vliv na sérovou hladinu sodíku, draslíku a/nebo chloridů v organismu. Jedná se o seznam léčiv, která byla užívána pacienty zahrnutými do studie (viz. praktická část).

U jednotlivých léčiv jsme srovnávali informace uvedené v SPC (AISLP, verze 2006.1) a Micromedexu (2006).

#### **3.5.1 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI)**

ACEI jsou látky zabraňující přeměně angiotenzinu I na vazokonstrikčně působící angiotenzin II a blokují degradaci vazodilatačně působícího bradykininu. Dochází tak k poklesu periferní cévní rezistence. Blokace tvorby angiotenzinu II vede ke snížení sekrece

aldosteronu, což má za následek snížení retence sodíku a vody (Vokurka & Hugo, 2000).

ACEI jsou indikována, samotná nebo v kombinaci s thiazidovými diuretiky, při léčbě hypertenze. Dále jsou indikovány u nemocných se symptomatickým chronickým srdečním selháváním (CHSS), užívají se ke krátkodobé léčbě u hemodynamicky stabilizovaných pacientů během prvních 24 hodin po vzniku akutního infarktu myokardu, k léčbě onemocnění ledvin u hypertenzních pacientů s diabetes mellitus a počínající nefropatií (AISLP, 2006.1).

#### PERINDOPRIL

Obsažen v Prestariu.

##### *Hyperkalemie*

Při léčbě perindoprilem hypertenzních pacientů s normálními renálními funkcemi byl zaznamenán mírný, ale statisticky významný vzestup sérového draslíku (Santoni et al, 1989, Zanchetti & Desche, 1989). U hypertenzních pacientů užívajících perindopril může dojít ke zvýšení přibližně o 0,1 až 0,2 mmol/l. Možnost vzniku klinicky významnější hyperkalemie spojené s užíváním ACEI je větší u pacientů s renální insuficiencí. Ke zvýšení může dojít o 0,6 mmol/l i více (Santoni et al, 1989).

Informace o možnosti hyperkalemie po užívání perindoprilu se v SPC (AISLP, 2006.1) shoduje s informacemi v Mircomedexu (2006).

#### FOSINOPRIL

Obsažen v Monoprilu.

### *Hyperkalemie*

Přechodné zvětšení o 10 % nad horní hranici normální hladiny draslíku je udáno až u 2,6 % pacientů léčených fosinoprilem, pouze u 0,1 % pacientů vede zvýšení hladin draslíku k ukončení léčby (Prod Info Monopril(R),2003).

### *Hyponatremie*

V SPC (AISLP, 2006.1) je navíc uvedena možnost hyponatremie během užívání fosinoprilu.

Informace o hyperkalemii se v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) shodují, o možnosti vzniku hyponatremie je zmíněno jen v SPC (AISLP, 2006.1).

## RAMIPRIL

Obsažen v Tritace.

### *Hyperkalemie*

Přibližně u 1 % pacientů se rozvine hyperkalemie (vzrůst na více než 5,7 mmol/l) (Prod Info Altace(R), 2000b).

### *Hyponatremie*

Ramipril může také způsobit hyponatremii. Při podávání ramiprilu devíti pacientům s chronickým srdečním selháváním v dávkách 10 a 20 mg denně došlo k poklesu S-Na<sup>+</sup> ze 135 mmol/l na 129 mmol/l (Crozier et al, 1987).

Informace o možnosti hyperkalemie a hyponatremie se v obou zdrojích shodují.



## LISINOPRIL

Obsažen v Daprilu, Dirotonu.

### *Hyperkalemie*

V klinické studii se přibližně u 2,2 % pacientů s hypertenzí a u 4,8 % pacientů s CHSS užívajících lisinopril rozvinula hyperkalemie (nad 5,7 mmol/l) (Prod Info PRIVINIL(R)oral tablets, 2006). V ATLAS studii s pacienty s CHSS byl zaznamenán téměř dvojnásobný počet případů hyperkalemie (6,4 % v porovnání s 3,5 %) u vysokých dávek lisinoprilu (35 mg) oproti dávkám nízkým (2,5mg) (Medwatch, 2000).

### *Hyponatremie*

V Micromedexu (2006) i v SPC (AISLP, 2006.1) je uvedena možnost ovlivnění natremie v souvislosti s užíváním lisinoprilu.

Informace v obou zdrojích se shodují.

## TRANDOLAPRIL

Obsažen v Goptenu.

### *Hyperkalemie*

Hyperkalemie byla častější (5,8 % oproti 2,8 %) u pacientů užívajících trandolapril než u pacientů s placebem. Prokázala to TRACE studie (Prod Info Mavik(R), 1997).

### *Hyponatremie*

V SPC (AISLP, 2006.1) je uvedena možnost ovlivnění natremie v souvislosti s užíváním trandolaprilu.

Informace v Micromedexu (2006) a SPC (AISLP, 2006.1) se shodují v možnosti ovlivnění S-K<sup>+</sup>, v Micromedexu (2006) však informace o riziku hyponatremie po užívání trandolaprilu uvedena není.

## ENALAPRIL

Obsažen v Enapu.

### *Hyperkalemie*

Ve skupině pacientů, jimž byl podáván enalapril, se objevila u 1 % pacientů hyperkalemie. Ta se obvykle vyřeší navzdory pokračující terapii, přesto je však ukončení terapie vyžadováno přibližně u 0,3 % pacientů. Rizikovými faktory jsou renální insuficience, diabetes mellitus a současné užívání léčiv určených k léčbě hypokalemie (suplementace draslíku, kalium šetřící diuretika) (Prod Info Vasotec(R), 2000).

Ve studii SOLVD byla hyperkalemie třikrát častější u starších pacientů s dysfunkcí levé komory (1,5 % oproti 0,5 %) než u pacientů bez této dysfunkce (Kostis et al, 1996).

### *Hyponatremie*

Mírná až závažná hyponatremie (pokles  $S\text{-Na}^+$  na méně než 105 mmol/l za 72 hod.) byla zaznamenána během užívání ACEI (kaptoprilu, enalaprilu, lisinoprilu, ramiprilu) obvykle v kombinaci s thiazidovými diuretiky (Moussa et al, 1998; Hume et al, 1990; Crozier et al, 1987; Al-Mufi & Arieff, 1985) nebo i během monoterapie ACEI (Castrillon et al, 1993). Přerušování léčby ACEI a/nebo diuretiky všeobecně vede ke zlepšení.

Omezení sekrece aldosteronu, danou potlačením produkce angotenzinu II, vede k natriuríze. To je pravděpodobný mechanismus vzniku mírné (a často asymptomatické) hyponatremie jako občasného, doprovodného účinku ACEI. Riziko vzniku závažné akutní hyponatremie stoupá u alkoholiků, u pacientů po chirurgickém zákroku, u

menstruujících žen, u pacientů s CHSS a u pacientů s AIDS (Moussa et al, 1998).

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) možnost ovlivnění natremie uvedena není, SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedex (2006) se shodují pouze u možnosti vzniku hyperkalemie po enalaprilu.

## QUINAPRIL

Obsažen v Accupro.

### *Hyperkalemie*

Hyperkalemie, kdy  $S-K^+$  byla větší než 5,8 mmol/l, byla zaznamenána u přibližně 2 % pacientů. Léčba musela být z těchto důvodů přerušena u méně než 0,1 % pacientů (Prod Info Accupril(R), 1999).

Informace v obou zdrojích se shodují.

## CILAZAPRIL

Obsažen v Inhibace.

### *Hyperkalemie*

Během léčby cilazapriem byla zaznamenána hyperkalemie , zvláště pak u pacientů s renální dysfunkcí (Swainson et al, 1989; Carlsen et al, 1989; Sanchez et al, 1989). Vzestup  $S-K^+$  na více než 5,5 mmol/l byl pozorován u 0,7 % pacientů s hypertenzí, z nichž 0,8 % bylo léčeno pro CHSS (Prod Info Inhibace(R), 1997a).

### *Hyponatremie*

Cilazapril v denních dávkách 2,5 mg zapříčinil u 85-leté ženy po pěti týdnech léčby hyponatremií s hodnotou S-Na<sup>+</sup> 115 mmol/l. Po vysazení cilazaprilu a úpravě vnitřního prostředí byla po dvou dnech naměřena S-Na<sup>+</sup> 127 mmol/l, po šesti dnech 134 mmol/l. Přezkoumání literatury z let 1966-2000 odhalilo 14 případů, kdy ACEI vyvolal SIADH, většinou u pacientů starších 70 let. Proto se doporučuje pečlivě monitorovat S-Na<sup>+</sup>, zvláště během prvních několika měsíců léčby, a to hlavně u starších pacientů (Arinzon & Lehman, 2001).

Oba zdroje se ohledně hyperkalemie shodují, v riziku hyponatremie se informace liší. Riziko hyponatremie v SPC (AISLP, 2006.1) uvedeno není.

### SPIRAPRIL

Obsažen v Renpressu.

### *Hyperkalemie*

V Micromedexu (2006) je uveden obecný vztah mezi ACEI a hyperkalemii.

Oba zdroje se shodují.

### 3.5.2 ACEI a diuretika thiazidová

Současné podávání ACEI s thiazidovými diuretiky představuje jednu z možností kombinační léčby arteriální hypertenze, ke které se obvykle přistupuje v případě, že normalizace krevního tlaku monoterapií nebylo dosaženo. Kombinační léčba je vhodnější než podávání nejvyšších povolených dávek jednotlivých léků (Marek, 1998).

#### ENALAPRIL a HYDROCHLOROTHIAZID

Obsaženy v Enapu H.

Enalapril samotný může způsobovat hyperkalemii nebo navodit hyponatremii (viz. ACEI), hydrochlorothiazid naopak způsobuje hypokalemii, dále hyponatremii a hypochloremii (viz. thiazidová diuretika).

#### *Hyperkalemie*

Hyperkalemie byla méně obvyklá u terapie enalapilem v kombinaci (u 0,1 % pacientů) v porovnání s terapií enalapilem samotným (hyperkalemie se vyskytla u 1% pacientů) (Prod Info Vaseretic(R), 2002a).

V SPC (AISLP, 2006.1) je navíc jako nežádoucí účinek uvedena vedle hyperkalemie i možnost hypokalemie, která se může rozvinout v souvislosti s thiazidovou složkou.

### *Hyponatremie*

Hyponatremie u kombinační léčby enalapilem a hydrochlorothiazidem se může objevit následkem thiazidové složky (Prod Info Vaseretic(R), 2002a).

### *Hypochloremie*

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je uvedena jako jeden z nežádoucích účinků Enapu H hypochloremická alkalóza.

SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedex (2006) se v riziku hyperkalemie a hyponatremie shodují, v souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je navíc uvedeno riziko hypokalemie zapříčiněné thiazidovou složkou, a dále je zde uvedeno riziko hypochloremie.

## **3.5.3 Diuretika thiazidová**

Thiazidová diuretika jsou jednou z nejčastěji užívanou skupinou diuretik. Diuretický účinek spočívá ve snížení reabsorpce elektrolytů z tubulů a ve zvýšené sekreci  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$ . Thiazidová diuretika inhibují  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPázy v kortikální části Henleovy kličky (Marek, 1998).

Thiazidová diuretika se používají v léčbě arteriální hypertenze v monoterapii či v kombinaci, dále jsou indikována k léčbě edémů při městnavé chorobě srdeční, nefrotickém syndromu, při jaterní cirhóze.

Dají se využít i při premenstruální tenzi a při hyperkalciurii (prevence tvorby kalciových ledvinných kamenů) (AISLP, 2006.1).

## HYDROCHLOROTHIAZID

Obsažen v Hydrochlorothiazidu Léčiva.

### *Hypokalemie*

Diuretická léčba je jednou z příčin hypokalemie. Hladina plazmatického  $K^+$  obvykle poklesne o 0,5 až 1,0 mmol/l v závislosti na dávce diuretika. Pokles  $S-K^+$  se projeví ve zvýšených ztrátách draslíku močí (Black, 1991; Mc Kenney et al, 1986).

Diuretiky navozená hypokalemie, kdy  $S-K^+$  je menší než 3,5 mmol/l, se rozvíjí u 15 až 50 % pacientů s hypertenzí, kteří jsou léčeni těmito látkami (Siegel et al, 1992; Knochel, 1984; Kohvakka et al, 1982; Gilbert, 1978). Při podávání hydrochlorothiazidu jednou denně je vliv hydrochlorothiazidu na  $S-K^+$  menší. Dochází tak k nižšímu výskytu hydrochlorothiazidem navozené hypokalemii (Mc Innes et al, 1982).

Mezi faktory, které mohou zvyšovat riziko rozvoje hypokalemie u pacientů užívajících thiazidová diuretika, je řazeno přílišné solení, metabolická alkalóza, zvýšená produkce aldosteronu, současné užívání více diuretik (Siegel et al, 1992). Hypokalemie se častěji objevuje u žen, u pacientů s nízkými hladinami  $K^+$  již na počátku a u pacientů se současnými nízkými sérovými hladinami hořčíku (Kohvakka et al, 1982).

### *Hyponatremie*

Diuretiky navozené těžké hyponatremie ( $S-Na^+$  menší než 115 mmol/l) jsou relativně vzácné. Přesto však od roku 1962 do roku 1990

bylo zaznamenáno 129 případů závažné hyponatremie, které byly způsobeny diuretiky. Thiazidy byly zodpovědné v 93 % případech, kličkové diuretikum furosemid bylo odpovědné v 6 % případech. Hyponatremie navozené thiazidy se objevily čtyřikrát častěji u žen než u mužů. Věk pacientů se neukázal důležitým faktorem v rozvoji hyponatremie (Sonnenblick et al, 1993).

U většiny pacientů se hyponatremie rozvinula během 5 až 14 dnů, u některých pacientů ale i během jednoho dne. Nadměrná aktivita ADH, hypokalemie a nadměrný příjem vody přispívají k rozvoji hyponatremie (Sonnenblick et al, 1993). Zvýšené riziko představuje teplé počasí. Riziko je zvláště pak zvýšeno u pacientů s CHSS nebo s jaterním onemocněním. Nejčastějším projevem jsou edémy, u pacientů byl zvýšen příjem tekutin a hladiny  $\text{Na}^+$  se pohybovaly v rozmezí 103-115 mmol/l (Muller & Lann, 1991; Levine et al, 1987; Benfield et al, 1986; Bersford, 1970; Kennedy & Early, 1970).

#### *Hypochloremická alkalóza*

Během léčby hydrochlorothiazidem může dojít k hypochloremické alkalóze, která může navodit jaterní encefalopatii s nálezem zvýšeného krevního amoniaku (Sherlock et al, 1966).

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

#### CHLORTALIDON

Obsažen v Urandilu.



### *Hypokalemie*

Chlortalidon v porovnání s hydrochlorothiazidem a furosemidem způsobil více případů zvýšených ztrát  $K^+$ , zároveň však umožnil výraznější snížení tlaku. Podávání chloridu draselného nebo kalium šetřících diuretik minimalizuje možnost deplece  $K^+$  způsobenou chlortalidonem (Ram et al, 1981a).

### *Hyponatremie*

Thiazidová diuretika mohou navodit hyponatremii. Ta se nejčastěji rozvíjí během 5 až 14 dnů, avšak byly zaznamenány i případy, kdy se hyponatremie rozvinula během jednoho dne (Sonnenblick et al, 1993).

Dávky 100 mg chlortalidonu denně způsobily hyponatremii a intoxikaci vodou. Ve dvou případech (u 60 a 64letého pacienta) se symptomy rozvinuly během jednoho dne léčby chlortalidonem. Ke znovunavrácení hladin natremie do původních hodnot dochází obvykle po vysazení chlortalidonu (Luboshitzky et al, 1978).

### *Hypochloremická alkalóza*

Souhrn SPC (AISLP, 2006.1) uvádí jako jeden z nežádoucích účinků chlortalidonu i hypochloremickou alkalózu.

V SPC (AISLP, 2006.1) i v Micromedexu (2006) je uvedeno riziko hypokalemie a hyponatremie, riziko vzniku hypochloremické alkalózy je uvedeno jen v SPC (AISLP, 2006.1).

### 3.5.4 Diuretika kličková

Kličková diuretika jsou diuretika s mohutným, rychle nastupujícím účinkem. Řadí se mezi ně i furosemid, který inhibuje kotransport  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$  v Henleově kličce a inhibuje zpětnou resorpci vápníku a hořčíku.

Furosemid se užívá v léčbě hypertenze se srdečním nebo renálním selháváním, při hypertenzní krizi, při léčbě akutního či chronického srdečního selhávání, k léčbě edémových stavů, při léčbě hyperkalcemie (Marek, 1998).

#### FUROSEMID

Obsažen ve Furonu.

##### *Hypokalemie*

Terapie furosemidem může vést k rozvoji hypokalemie. Rozsah hypokalemie je závislý na dávce. Hypokalemie se obvykle rozvíjí během prvního týdne terapie, k plnému rozvoji dochází po měsíci terapie.

Incidence hypokalemie navozené diuretiky u hypertenzních pacientů v ambulantní péči se pohybuje mezi 14-60 % (Gilman et al, 1990a).

##### *Hyponatremie*

V SPC (AISLP, 2006.1) jsou mezi nežádoucími účinky uvedeny poruchy elektrolytového hospodářství, včetně rizika hyponatremie.

##### *Hypochloremická alkalóza*

Furosemid může způsobit metabolickou alkalózu, při níž je objem ECT zmenšen (Gilman et al, 1990a; Hall & Kleiman, 1988).

V SPC (AISLP, 2006.1) je uvedeno riziko hypokalemie a hyponatremie, v Mircomedexu (2006) riziko hypokalemie a hypochloremické alkalózy.

### **3.5.5 Kalium šetřící diuretika**

Kalium šetřící diuretika působí v distálním tubulu a ve sběrných kanálcích. Natriuretický účinek je nízký a nástup účinku je pomalejší. Do této skupiny je mimo jiné řazen spironolakton, který je specifický farmakologický antagonist aldosteronu, kompetitivně obsazuje aldosteronové receptory. Účinkuje v místě, kde dochází ke zpětné resorpci sodíku výměnou za draslík. Dochází ke zvýšené sekreci sodíku a vody a k retenci draslíku.

Užívá se v léčbě edematózních stavů spojených se sekundárním hyperaldosteronismem, zvláště při hypokalemii, dále se užívá při CHSS, při primárním hyperaldosteronismu, k léčbě hypertenze v kombinaci s jinými antihypertenzivy (AISLP, 2006.1).

#### **SPIRONOLAKTON**

Obsažen ve Verospironu.

#### *Hyperkalemie*

Bylo zaznamenáno několik případů hyperkalemie u pacientů užívajících spironolakton, včetně pacientů s renálním postižením, kteří

měli vysoké plazmatické hladiny draslíku z dietních zdrojů nebo z podávání doplňků draslíku. V Boston Collaborative Drug Surveillance Program byla hyperkalemie zaznamenána u 42,1 % pacientů s urémií užívajících spironolakton a přijímajících draselná suplementa v porovnání s 2,8 % pacientů bez urémie a bez užívání suplement draslíku. Byla zaznamenána dvě úmrtí, která byla přisuzována hyperkalemii a jednalo se o pacienty, kteří užívali spironolakton a chlorid draselný. U pacientů užívajících spironolakton by se proto mělo vyvarovat podávání doplňků draslíku a zvláště u pacientů s renálním poškozením by se plazmatická koncentrace  $K^+$  měla pečlivě monitorovat (Pongpaew et al, 1973; Udesue & Harrold, 1980; O'Reilly et al, 1987; Greenblatt & Koch-Wesser, 1973).

#### *Hyponatremie*

SPC (AISLP, 2006.1) se navíc zmiňuje o možnosti hyponatremie navozené Verospironem.

Souhrn SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedex (2006) se shodují v informaci o riziku hyperkalemie po užívání spironolaktonu, hyponatremie je uvedena jen v SPC (AISLP, 2006.1).

### **3.5.6 Kalium šetřící diuretika a diuretika thiazidová**

HYDROCHLOROTHIAZID a AMILORID

Obsaženo v Loraduru, Modureticu, Rhefluinu.

Amilorid navozuje hyperkalemii a hyponatremii (Zalin et al, 1984), hydrochlorothiazid hypokalemii, hyponatremii a hypochloremii (viz. thiazidová diuretika).

#### *Hyperkalemie*

Amilorid samotný může způsobovat hyperkalemii, která byla zaznamenána přibližně u 10 % pacientů léčených amiloridem (Prod Info Midamor(R), 96a). Pokud je amilorid kombinován s thiazidovými diuretiky, incidence hyperkalemie se redukuje na 1 až 2 % (Prod Info Moduretic(R), 98a).

#### *Hypokalemie*

Dlouhodobé užívání kombinace amiloridu a hydrochlorothiazidu (5 mg/50 mg) může být spojeno s hypokalemií (Penhall & Frewin, 1980), amilorid samotný tento efekt nezpůsobuje (Anon, 1981b).

#### *Hyponatremie*

Amilorid v kombinaci s hydrochlorothiazidem způsobuje hyponatremii (Strykers et al, 1984; Zalin et al, 1984).

#### *Hypochloremie*

V SPC (AISLP, 2006.1) je uvedena možnost rozvoje hypochloremie.

Souhrn SPC (AISLP, 2006.1) se shoduje s informacemi uvedenými v Micromedexu (2006) o riziku hyperkalemie a hypokalemie, riziku hyponatremie, o riziku hypochloremie je zmíněno jen v SPC (AISLP, 2006.1).

CHLORTALIDON a AMILORID

Obsaženo v Amiclotonu.

Chlortalidon samotný může navodit hypokalemii, hyponatremii, hypochloremii (viz. thiazidová diuretika, amilorid hyperkalemii a hyponatremii (Zalin et al, 1984).

#### *Hyperkalemie, hypokalemie*

Jak již bylo výše zmíněno, amilorid samotný může zapříčinit hyperkalemii. Chlortalidon toto riziko snižuje, jelikož sám způsobuje hypokalemii. Jedna zpráva popisuje případ 38-leté ženy, která si sama „naordinovala“ vysoké perorální dávky chlortalidonu. Rozvinula se u ní hypokalemie, kdy S-K<sup>+</sup> poklesla na 3 mmol/l (Katz et al, 1972).

#### *Hyponatremie*

Závažné hyponatremie navozené chlortalidonem (S-Na<sup>+</sup> menší než 115 mmol/l) jsou vzácné. Za více než 28 let (1962-1990) bylo takovýchto závažných případů hyponatremie zaznamenáno 129. Thiazidová diuretika (včetně chlortalidonu) byla zodpovědná v 93 % případů (Sonnenblick et al, 1993).

#### *Hypochloremie*

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je také jako nežadoucí účinek uvedena hypochlorémie.

Riziko vzniku hyperkalemie, hypokalemie a hyponatremie je uvedeno v SPC (AISLP, 2006.1) i v Micromedexu (2006), riziko vzniku hypochloremie je uvedeno jen v SPC (AISLP, 2006.1).

### 3.5.7 Beta-blokátory selektivní a thiazidová diuretika

Beta-blokátory je skupina látek blokujících beta-adrenergní receptory. Využívají se hlavně v léčbě ischemické choroby srdeční, CHSS, hypertenze. Kombinace kardioselektivního beta-blokátoru atenololu a thiazidového diuretika chlortalidonu se využívá k léčbě hypertenze u dospělých pacientů (AISLP, 2006.1).

#### ATENOLOL a CHLORTALIDON

Obsaženo v Tenoreticu.

Atenolol může způsobit mírný vzestup hladin sérového draslíku, klinicky však nevýznamný (Micromedex, 2006), chlortalidon může způsobit hypokalemii, hyponatremii, hypochloremii (viz. thiazidová diuretika).

#### *Hyponatremie, hypokalemie*

Nežádoucí účinky dané kombinace jsou identické s nežádoucími účinky pozorovanými u jednotlivých komponent. K nežádoucím účinkům chlortalidonu patří mimo jiné hyponatremie a hypokalemie, tudíž se mohou objevit i u kombinace atenololu a chlortalidonu. Data incidence těchto nežádoucích účinků však nejsou k dispozici (Prod Info Thalitone(R), 97; Sumiye et al, 1981; Prigogine et al, 1978; Writer et al, 1982).

SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedex (2006) se shodují.

### 3.5.8 Antagonisté AT<sub>1</sub> receptorů pro angiotenzin II (Sartany)

Sartany jsou látky s vazodilatačními účinky danými bloádou AT<sub>1</sub> receptorů pro angiotenzin II. Sartany jsou využívány k léčbě hypertenze a v léčbě CHSS v případě, že léčba ACEI už je považována za nevhodnou (AISLP, 2006.1).

#### LOSARTAN

Obsažen v Lozapu, v Loristě.

##### *Hyperkalemie*

112 hypertenzních pacientů s mírnými až závažnými renálními poruchami (28 na hemodialýze) bylo 12 týdnů léčeno losartanem. U 8 až 18 % z nich došlo k poklesu hladin sérového draslíku o více než 0,5 mmol/l, zatímco u 15 až 23 % pacientů hladina sérového draslíku vzrostla o více než 0,5 mmol/l (Toto et al,1998).

##### *Hyponatremie*

Během postmarketingového dohlížení byla po podání losartanu zaznamenána hyponatremie (Prod Info Cozaar(R), 2005).

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) hyponatremie jako nežádoucí účinek uvedena není, hyperkalemie jako nežádoucí účinek je uvedena v obou zdrojích.



### 3.5.9 Sartany a thiazidová diuretika

LOSARTAN a HYDROCHLOROTHIAZID

Obsažen v Lozapu H.

Losartan samotný zvyšuje sérové hodnoty draslíku a snižuje hodnoty sérového sodíku (viz. antagonisté AT<sub>1</sub> receptorů pro angiotenzin II), hydrochlorothiazid způsobuje hypokalemii, hyponatremii a hypochloremii (viz. thiazidová diuretika).

*Hypokalemie, Hyperkalemie*

Losartan samotný může způsobovat hyperkalemii, hydrochlorothiazid hypokalemii. V klinických studiích byl zjištěn rozvoj hypokalemie (S-K<sup>+</sup> menší než 3,5 mmol/l) u 6,7 % pacientů, kteří užívali kombinaci losartanu s hydrochlorothiazidem, oproti 3,5 % pacientů užívajících placebo. Incidence hyperkalemie (S-K<sup>+</sup> větší než 5,7 mmol/l) byla 0,4 % (Prod Info Hyzaar(R), 99).

*Hyponatremie*

V teplém počasí se u pacientů s edematózními stavy může rozvinout hyponatremie. Je doporučováno doplňovat tekutiny spíše než podávat sole, neplatí to ale v život ohrožujících situacích (Prod Info Hyzaar(R),99).

SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedex (2006) se v informacích shodují.

### 3.5.10 Nesteroidní antiflogistika

Nesteroidní antiflogistika jsou látky inhibující cyklooxygenázu, která katalyzuje přeměnu kyseliny arachidonové na prozánětlivé mediátory-prostaglandiny. Mají analgetické, antiflogistické a antipyretické účinky.

Užívají se v léčbě revmatoidní artritidy a jiných zánětlivých revmatických onemocnění, u osteoartrózy, revmatismu měkkých tkání. Užívají se při mírné až středně silné bolesti (bolesti hlavy, zubů, svalů, menstruační bolesti atd.), při horečce, zánětech (AISLP, 2006.1).

#### KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ

Obsažena v Anopyrinu a Godasalu. (V Godasalu je navíc glycin, který zvyšuje biologickou dostupnost kyseliny acetylsalicylové).

##### *Hypokalemie*

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je u Anopyrinu uvedeno, že při předávkování Anopyrinem může docházet ke zvýšeným ztrátám draslíku. U Godasalu uvedeno není.

##### *Hypernatremie*

U Godasalu je v souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) uvedeno, že vyšší dávky mohou vyvolat retenci natria. U Anopyrinu tato informace uvedena není.

V Micromedexu informace o riziku hypokalemie či hypernatremie uvedena není.

#### IBUPROFEN

Obsažen v Ibalginu, v Brufenu, v Apo-ibuprofenu.

### *Hyponatremie*

Během podávání ibuprofenu může být vzácně zaznamenána hyponatremie. Závažná hyponatremie se rozvinula u pacienta s renální insuficiencí při dávkách 400mg ibuprofenu denně užívaného po 3 dny. Autoři uvažují, zda hyponatremie byla výsledkem retence vody navozená ibuprofenem. Ke zvýšené retenci vody docházelo hlavně při zhoršené funkci ledvin (Blum & Aviram, 1980).

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) se hovoří o retenci sodíku a vody. Uvedeno však jen u Ibalginu a Apo-ibuprofenu, nikoliv však u Brufenu. Informace uváděné v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se liší.

### MELOXICAM

Obsažen v Meloxicamu.

#### *Retence sodíku, Hyperkalemie*

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) v části „Zvláštní upozornění“ je uvedena retence sodíku a draslíku způsobená nesteroidními antiflogistiky obecně.

V Micromedexu (2006) informace o retenci sodíku nebo hyperkalemii uvedeny nejsou.

### KYSELINA TIAPROFÉNOVÁ

Obsažena v Surgamu.

#### *Retence sodíku, Hyperkalemie*

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je jako možný nežádoucí účinek uvedena retence sodíku a hyperkalemie.

V Micromedexu (2006) informace o retenci sodíku nebo hyperkalemii uvedeny nejsou.

## NIMESULID

Obsažen v Aulinu a Coxtralu.

### *Hyperkalemie*

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je jako nežádoucí účinek uvedena hyperkalemie, která se může vzácně vyskytnout u pacientů užívajících Aulin. Tato informace je zde podána na základě provedných kontrolovaných klinických studií (přibližně 7 800 pacientů). U Coxtralu riziko hyperkalemie uvedeno není.

V Micromedexu (2006) hyperkalemie v souvislosti s nimesulidem popsána není.

## INDOMETACIN

Obsažen v Indometacinu (čípky).

### *Hyperkalemie*

U některých pacientů užívajících indometacin byla zaznamenána hyperkalemie (hlavně starších pacientů), jenž měla často rozhodující vliv na ukončení terapie indometacinem (Prod Info Indocin(R), 1999; Mactier & Khanna, 1988; Mathews & Baillie, 1986; Meier et al, 1983; Goldszer et al, 1981; Findling et al, 1980).

### *Hyponatremie*

Hyponatremie při léčbě indometacinem byla zaznamenána u neonatálních i geriatrických pacientů (Prod Info Indocin(R), 1999; Petersson et al, 1987; Hammerman et al, 1985).

SPC (AISLP, 2006.1) s Micromedexem (2006) uvádějí riziko hyperkalemie, hyponatremie je popsána po indometacinu jen v Micromedexu (2006).

#### CELEKOXIB

Obsažen v Celebrexu.

##### *Hyperkalemie*

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je jako méně častý nežádoucí účinek uvedena hyperkalemie.

V Micromedexu (2006) tato informace popsána není.

### **3.5.11 Kortikoidy**

Jsou to látky s protizánětlivým, protialergickým, imunosupresivním a vazokonstrikčním účinkem. Prednison a hydrokortison jsou syntetické látky s glukokortikoidním účinkem a s částečnou mineralokortikoidní aktivitou.

Hydrokortison se používá k substituční léčbě subakutní a chronické primární a sekundární insuficience nadledvin. Prednison je indikován u řady zánětlivých chorob (revmatické, kožní, systémové, ledvinové aj.), u alergických nemocí (astma bronchiale aj.), hematologických onemocnění (aplastická anemie, agranulocytóza aj.), používá se i jako doplněk léčby cytostatiky apod. (AISLP, 2006.1).

## PREDNISON

Obsažen v Prednisonu Léčiva.

### *Hypokalemie, retence sodíku*

Kortikosteroidy způsobují retenci sodíku, která je kompenzována zvýšením renální exkrece  $K^+$ . Vzniká tak hypokalemie. Tento efekt je dán mineralokortikoidní aktivitou kortikosteroidů. Léčba hypokalemie spočívá ve výměně prednisonu za jiný kortikoid s nižší mineralokortikoidní aktivitou (triamcinolon, betamethason) nebo se podává chlorid draselný (Koda-Kimble & Young, 1992).

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

## HYDROKORTISON

Obsažen v Hydrocortisonu Jenapharm.

### *Hypokalemie, retence sodíku*

viz. Predison

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

## 3.5.12 Deriváty purinu

### ETOFYLIN

Patří do skupiny metylxantinů. Etofylin inhibuje fosfodiesterázu, enzym rozkládající cAMP. Zvyšuje se tak hladina cAMP. Následuje relaxace hladké svaloviny cév a bronchů. Dochází k vazodilataci hlavně

mozkových a koronárních cév, bronchodilataci a stimulaci respiračního centra CNS.

Etofylin je používán jako pomocné léčivo při subakutních a chronických poruchách prokrvení mozku. Ve specifických klinických situacích lze využít jeho mírného bronchodilatačního, periferně a koronárně vasodilatačního, diuretického působení (AISLP, 2006.1).

Obsažen v Oxyphyllinu.

#### *Hypokalemie*

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je jako nežádoucí účinek etofylinu uvedena hypokalemie.

V Micromedexu (2006) jako nežádoucí účinek hypokalemie uvedena není.

#### TEOFYLIN

Teofylin je metylxantinový derivát zvyšující hladinu cAMP inhibicí fosfodiesterázy. Ovlivňuje intracelulární distribuci kalcia, snižuje uvolňování histaminu a leukotrienů z mastocytů, inhibuje účinek prostaglandinů, zvyšuje uvolňování endogenních katecholaminů. Působí bronchodilatačně, zvyšuje aktivitu řasinkového epitelu dýchacích cest. Působí mírně vazodilatačně v plicích, ledvinách a koronárních cévách, zvyšuje kontraktilitu myokardu. Zvyšuje žaludeční sekreci, relaxuje hladké svalstvo gastrointestinálního traktu a žlučových cest.

Teofylin se používá k prevenci a léčbě bronchiálního astmatu, reverzibilní obstrukce dýchacích cest v souvislosti s chronickou bronchitidou a emfyzémem plic (AISLP, 2006.1).

Obsažen ve Spophyllinu retard, v Euphyllinu, v Afonilu.

#### *Hypokalemie*

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je jako nežádoucí účinek teofylinu uvedena hypokalemie.

V Micromedexu (2006) jako nežádoucí účinek hypokalemie uvedena není.

#### AMINOFYLIN

Aminofylin je metylxantinový derivát. Jedná se o molekulární komplex theofylinu s etylendiaminem. Kompetitivně antagonizuje adenosinové receptory, inhibuje fosfodiesterázu a způsobuje vzestup cAMP v buňkách. Ovlivňuje intracelulární distribuci kalcia, snižuje uvolňování histaminu a leukotrienů z mastocytů, inhibuje účinek prostaglandinů, zvyšuje uvolňování endogenních katecholaminů. Má bronchodilatační účinky, ovlivňuje myokard, žaludeční sekreci, CNS, hladké svalstvo GIT a žaludečních cest apod.

Aminofylin se používá k léčbě a prevenci dušnosti při bronchiálním astmatu či při chronické obstrukční plicní nemoci (AISLP, 2006.1).

Obsažen v Syntophyllinu

#### *Hypokalemie*

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je jako nežádoucí účinek teofylinu uvedena hypokalemie.

V Micromedexu (2006) jako nežádoucí účinek hypokalemie uvedena není.



### 3.5.13 $\beta$ 2-Selektivní adrenomimetika

$\beta$ 2-Sympatomimetika jsou látky stimulující  $\beta$ 2-adrenoreceptory.  $\beta$ 2-stimulací dochází k vazodilataci, k bronchodilataci, relaxaci dělohy. Inhibuje se uvolnění histaminu a leukotrienů z mastocytů, relaxuje se stěna močového měchýře, stěna střev.

K  $\beta$ 2-sympatomimetikům se řadí mimo jiné i salbutamol, který je využíván k prevenci a léčbě bronchospasmu u bronchiálního astmatu. Dále se podává u chorob průdušek a plic, při nichž se objevuje bronchospasmus, např. u chronické obstrukční bronchopulmonální nemoci (AISLP, 2006.1).

#### SALBUTAMOL

Obsažen v Salbutamolu WZF Polfa, ve Ventolinu.

#### *Hypokalemie*

Významný pokles sérového  $K^+$  byl zaznamenán po intravenózním, inhalačním i perorálním podávání salbutamolu ve vyšších dávkách (Prior et al, 1981; DiRenzo, 1982; Montoliu, 1984; McClure, 1994).

K největšímu poklesu sérového  $K^+$  dochází při intravenózní aplikaci, pak po inhalačním aplikaci a k nejmenšímu poklesu sérového  $K^+$  dochází při perorálním podávání salbutamolu. Při inhalačním podávání (normální až vysoké dávky) došlo k poklesu S- $K^+$  o 5-10%. Při perorálním podávání nebyly zaznamenány žádné změny S- $K^+$  nebo jen velmi malé (Kung et al, 1987; Sunderrajan, 1985; Smith, 1983; Smith & Thompson, 1977; Thomas et al, 1977).

Vznik hypokalemie je vysvětlen tím, že  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPáza je spojena s  $\beta_2$ -adrenergickým receptorem. Stimulací  $\beta_2$ -receptoru se zvyšuje aktivita  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPázy, tudíž je zvýšena intracelulární koncentrace  $\text{K}^+$  oproti snížení  $\text{S-K}^+$  (Kung, 1986).

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) odpovídá informaci uvedené v Micromedexu (2006).

### **3.5.14 Sympatomimetika a jiná léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest**

$\beta_2$ -Sympatomimetika jsou látky stimulující  $\beta$ -adrenoreceptory, mají vyšší afinitu k  $\beta_2$  než k  $\beta_1$  receptorům. Do této skupiny je řazen kromě již zmíněného salbutamolu i fenoterol.

Anticholinergika je skupina látek blokující účinek acetylcholinu. Jsou k nim řazena parasymptolytika, myorelaxancia, gangioplegika. K parasymptolytikům je řazeno mimo jiné ipratropium (oniová báze odvozená od atropinu).

Kombinace  $\beta_2$ -adrenomimetika (fenoterolu) a anticholinergika (ipratropium) lze využít v prevenci a léčbě příznaků bronchiálního astmatu. Dále lze tuto kombinaci využít v prevenci a léčbě chronické bronchitidy s emfyzémem či bez něj.

$\beta_2$ -Sympatomimetika mohou být kombinována i s glukokortikoidy, např. budesonidem, který má výrazný lokální protizánětlivý účinek.

Kombinaci  $\beta$ 2-sympatomimetika (formoterolu) a glukokortikoidu (budesonidu) lze využít k pravidelné léčbě pacientů s bronchiálním astmatem (AISLP, 2006.1).

#### FENOTEROL a IPRATROPIUM

Obsažen v Berodualu

Fenoterol samotný způsobuje hypokalemii (viz.  $\beta$ 2-Selektivní adrenomimetika), o možnosti ovlivnění hladin iontů samotným ipratropiem jsme informace nenašli.

##### *Hypokalemie*

Vysoké dávky fenoterolu a ipratropia mohou rychle navodit hypokalemii, zvláště při současném užívání diuretik nebo digitalisových glykosidů. Proto by bylo vhodné hladiny elektrolytů během léčby monitorovat (Micromedex, 2006).

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) odpovídá informaci uvedené v Micromedexu (2006).

#### FORMOTEROL a BUDESONID

Obsažen v Symbicortu.

Formoterol samotný může navodit hypokalemii (viz.  $\beta$ 2-Selektivní adrenomimetika), budesonid může způsobit retenci sodíku a hypokalemii (viz. kortikoidy).

##### *Hypokalemie*

Kombinace formoterolu s budesonidem může navodit hypokalemii. Míra poklesu  $S-K^+$  je dávkově závislá (Burgess et al, 1998). Klinické studie prokázaly, že významné změny v hladinách sérového  $K^+$  jsou

spíše vzácné, pokud kombinace formoterolu s budesonidem je užívána v doporučených dávkách (Prod Info Symbicort(R) inhalation aerosol, 2006).

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) odpovídá informaci uvedené v Micromedexu (2006).

### **3.5.15 Inhibitory protonové pumpy**

Inhibitory protonové pumpy jsou látky, které se váží na SH-skupiny molekul cysteinu enzymu  $H^+/K^+$ -ATPázy (protonové pumpy) parietálních buněk žaludeční sliznice, čímž dochází k inhibici tohoto enzymu. Tím dochází k inhibici tvorby kyseliny chlorovodíkové.

Tyto látky jsou indikovány v léčbě duodenálních a žaludečních vředů a erozí, dále se využívají při refluxní esofagitidě, k léčbě funkční dyspepsie atd. (AISLP, 2006.1).

#### **OMEPRAZOL**

Obsažen v Helicidu, Loseprazolu, Omeprazolu-Ratiopharm.

#### *Hyponatremie, Hypokalemie*

Hyponatremie je jedním z nežádoucích účinků omeprazolu, objevuje se u méně než 1% pacientů a vztah mezi léčivem a hyponatremií není zcela jasný (Prod Info Prilosec(R), 2001a).

Kromě hyponatremie může omeprazol způsobovat i hypokalemii. Po desetidenní terapii omeprazolem sérový  $Na^+$  klesl na 129 mmol/l a

sérový  $K^+$  na 3,5 mmol/l. Po ukončení léčby se hladiny sérového  $K^+$  a  $Na^+$  vrátily během 24 hodin na normální hodnoty (Melville et al, 1994).

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je uvedeno riziko hyponatremie, v Micromedexu (2006) je uvedeno riziko hyponatremie a hypokalemie po užívání omeprazolu.

### **3.5.16 Perorální antidiabetika-deriváty sulfonylmočoviny**

Hypoglykemizující účinek derivátů sulfonylmočoviny je dán stimulací sekrece inzulínu z B-buněk pankreatu a ve zlepšení citlivosti periferních tkání na inzulín.

Deriváty sulfonylmočoviny se váží na specifické receptory B-buněk, čímž se uzavírá draslíkový kanál, nastává depolarizace B-buněk, zvyšuje se tok kalcia do buněk a dochází k sekreci inzulínu.

Základní indikací je diabetes mellitus 2.typu, hlavně u neobézních pacientů v případě, že dieta nestačí (Marek, 1998).

#### **GLIPIZID**

Obsažen v Minidiabu.

#### *Hyponatremie*

Při užívání glipizidu je riziko hyponatremie malé, přesto však byl zaznamenán případ hyponatremie u 83-letého muže léčeného po dobu

dvou týdnů 5 mg glipizidu. S-Na<sup>+</sup> poklesla ze 137 na 119 mmol/l. Pacient za dva týdny přibral 3 kg a testy prokázaly nepřiměřenou sekreci ADH (SIADH). Po vysazení glipizidu se během 12 dnů hladiny Na<sup>+</sup> normalizovaly (Ducobu & Dupont, 1981).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

#### GLIMEPIRID

Obsažen v Amarylu.

##### *Hyponatremie*

Při léčbě glimepiridem bylo zaznamenáno několik případů hyponatremie. Ačkoliv je nedostatek specifických případů, uvádí se, že léčivo (podobně jako ostatní deriváty sulfonylmočoviny) může vyvolat syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH) (Prod Info Amaryl(R), 1999b).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

### **3.5.17 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)**

SSRI jsou látky užívané k léčbě deprese, která podle monoaminové teorie je způsobená snížením množství noradrenalinu, serotoninu, případně dopaminu v synapsích centrální nervové soustavy.

Antidepressiva různým způsobem zvyšují množství biogenních aminů v synaptické štěrbině. SSRI prodlužují účinek serotoninu na synapsích v mozku.

SSRI se užívají k léčbě epizod deprese, k léčbě panické poruchy s agorafobií nebo bez ní, k léčbě obsedantně kompulsivních poruch, k léčbě posttraumatických stresových poruch, k léčbě sociální fobie atd. (AISLP, 2006.1).

### CITALOPRAM

Obsažen v Citalecu, v Seropramu.

#### *Hyponatremie*

Při užívání citalopramu se objevila jak hyponatremie (v jednom případě vedoucí k dlouhotrvajícímu komatu), tak i k SIADH (Hull et al, 2002; Odeh et al, 2001).

U 78-leté ženy, která užívala 10 mg citalopramu denně, se mezi čtvrtým a šestým dnem od zahájení terapie rozvinul SIADH s hyponatremií. Žena byla šestý den po zahájení léčby citalopramem hospitalizována pro letargii, desorientaci a zvracení. S-Na<sup>+</sup> byla 113 mmol/l. Léčba citalopramem byla ukončena, vnitřní prostředí upraveno. Po čtyřech dnech se hladina sérového Na<sup>+</sup> dostala na hodnotu 130 mmol/l (Odeh et al, 2001).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

### SERTRALIN

Obsažen v Zoloftu.

### *Hyponatremie*

Užívání sertralinu staršími pacienty může vést k rozvoji klinicky významné hyponatremie (Anon, 2001). Hyponatremie je dána vznikem SIADH, který byl zaznamenán u všech SSRI a objevuje se častěji u pacientů starších 65 let (Jackson et al, 1995).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

## **3.5.18 Antiepileptika**

Antiepileptika jsou protikřečové látky, které léčí nejen symptomy epilepsie, ale dnes nověji i progresi epilepsie. Ke 2.generaci antiepileptik řadíme karbamazepin a kyselinu valproovou, ke 3.generaci je mimo jiné řazen topiramát.

### **KARBAMAZEPIN**

Karbamazepin je tricyklické antiepileptikum, jehož mechanismus účinku spočívá v blokádě sodíkových kanálů s následnou stabilizací hyperexcitované nervové membrány, snižuje uvolňování glutamátu, má tlumivý vliv na přeměnu katecholaminů. Používá se na parciální záchvaty epilepsie, na neuralgie n. trigeminus a glossopharyngeus, při bolestivé diabetické neuropatii atd. (AISLP, 2006.1).



Obsažen v Bistonu.

#### *Hyponatremie*

Hyponatremie se objevuje u 4 až 6 % pacientů užívajících karbamazepin a je častější u starších pacientů (Dong et al, 2005; Lahr, 1985; Kalff et al, 1984).

Jedna studie prokázala rozvoj hyponatremie u 28 z 674 pacientů užívajících karbamazepin. 113 pacientů užívalo karbamazepin v monoterapii a jen u 2 pacientů z nich se rozvinula hyponatremie. Ani v jednom případě hyponatremie nebyla závažná a u žádného z 28 pacientů se neobjevily klinické příznaky (Kalff et al, 1984).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

#### KYSELINA VALPROOVÁ

Kyselina valproová zvyšuje syntézu kyseliny gama-aminomáselné (GABA), potlačuje degradaci GABA, snižuje uvolňování kyseliny gama-hydroxymáselné. Kyselina valproová se používá na generalizované záchvaty epilepsie, ke kombinované léčbě u dalších forem záchvatovitých onemocnění. Lze ji využít i k profylaxi migrény atd. (AISLP, 2006.1).

Obsažena v Depakine, v Orfirilu.

#### *Hyponatremie*

Při léčbě kyselinou valproovou byla zaznamenána hyponatremie (Micromedex, 2006).

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je u Orfirilu uvedena hyponatremie při intoxikaci, u Depakine hyponatremie jako nežádoucí účinek uvedena není.

## TOPIRAMÁT

Topiramát blokádu sodíkových kanálů redukuje počet akčních potenciálů, zvyšuje účinek GABA na receptorech GABA A, čímž potencuje průnik chloridových iontů do neuronů. Antagonizuje aktivaci excitačního glutamátového receptoru. Topiramát se užívá v monoterapii u nově diagnostikované epilepsie a jako doplňková terapie epilepsie s parciálními záchvaty nebo generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty.

Lze použít k profylaxi migrenózních záchvatů u dospělých (AISLP, 2006.1).

Obsažen v Topamaxu.

### *Hyperchlorémie*

Topiramát je spojován s hyperchloremickou metabolickou acidózou. Inhibiční efekt topiramátu na karbonátdehydratázu vede k renálním ztrátám bikarbonátu. Metabolická acidóza se objevuje brzy po zahájení léčby, může se však objevit i později. Průměrný pokles hladin sérového bikarbonátu je 6 mmol/l u dospělých užívajících topiramát v dávkách 4 mg denně a u dětí při dávkách 6 mg/kg/den. U dětských pacientů může chronická metabolická acidóza vést ke křivici či ke zpomalenému růstu (Prod Info Topamax(R) Tablets, Topamax(R) Sprinkle Capsules, 2004).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

### 3.5.19 Hepariny

#### NADROPARIN

Nadroparin je nízkomolekulární heparin, glykosaminoglykan, jehož antitrombotický účinek je okamžitý a dlouhodobě přetrvává.

Nadroparin je používán k prevenci tromboembolické nemoci, k léčbě rozvinuté hluboké žilní trombózy, k prevenci krevního srážení během hemodialýzy, k léčbě nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu (AISLP, 2006.1).

Obsažen ve Fraxiparinu.

#### *Hyperkalemie*

U pacientů, kterým jsou podávány nízké dávky nízkomolekulárního heparinu, by měla být sledována  $S-K^+$ , protože nízkomolekulární hepariny mohou způsobovat hyperkalemii (Wiggam & Beringer, 1997).

K vzestupu hladin sérového draslíku může dojít hlavně u pacientů s renální insuficiencí, s diabetem, nebo když je nadroparin podáván současně s léčivými látkami, které vyvolávají hyperkalemii. Způsob, jakým nadroparin ovlivňuje sérový draslík, není ale znám (Canova et al, 1997).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

### **3.5.20 Antianemika**

#### **EPOETIN**

Erythropoetin je látka tvořená hlavně v ledvinách. Řídí tvorbu červených krvinek v kostní dřeni. Jeho tvorba vzrůstá především při nedostatku kyslíku v krvi, naopak klesá při selhání ledvin, což vede k anemii. K léčbě se používá erythropoetin získaný pomocí genového inženýrství (Vokurka & Hugo, 2000).

Používá se k léčbě anemie spojené s chronickým renálním selháním, k léčbě anemie u pacientů podstupujících chemoterapii, ke zvýšení výtěžku autologní krve u dospělých pacientů v programu předoperačního autologního odběru atd. (AISLP, 2006.1).

#### *Hyperkalemie*

V SPC (AISLP, 2006.1) je mezi nežádoucími účinky uvedena hyperkalemie, která se může objevit zvláště u pacientů s chronickou renální insuficiencí.

V Micromedexu (2006) jako nežádoucí účinek hyperkalemie uvedena není.

### **3.5.21 Kaliové sole**

#### **KALII CHLORIDUM**

Kalii chloridum se používá k předcházení a léčbě nedostatku draslíku při zvýšených ztrátách močí, např. při polyurické fázi renální

insuficience, při užívání léčiv zvyšujících ztráty draslíku, při primárním či sekundární hyperaldosteronismu atd. Dále se využívá i při zvýšených ztrátách draslíku zažívacím ústrojím, např. při zvracení, průjmech atd. (AISLP, 2006.1).

Obsažen v Kalnorminu, v Kalium chloratum Biomedica.

#### *Hyperkalemie*

V SPC (AISLP, 2006.1) je uvedeno riziko hyperkalemie při nadměrném přívodu kalia. Obsah  $K^+$  v jedné tabletě přípravku Kalium chloratum Biomedica je 264 mg, což odpovídá 6,75 mmol/l  $K^+$  v jedné tabletě. V jedné tabletě Kalnorminu je 524 mg  $K^+$ , tedy 13,4 mmol/l  $K^+$  (SPC, AISLP, 2006.1).

V Micromedexu (2006) informace nebyla uvedena.

#### KALII HYDROGENOASPARTAS HEMIHYDRICUS, MAGNESII HYDROGENOASPARTAS TETRAHYDRICUS

Ionty draslíku a hořčíku antagonizují účinky iontů vápníku a zlepšují toleranci digitalisových glykosidů.

Používá se při stavech spojených s mírnou deplecí iontů kalia a magnesia a k prevenci jejich ztrát, dále se používá jako podpůrná léčba při ischemické chorobě srdeční, k prevenci a léčbě poruch srdečního rytmu (AISLP, 2006.1).

Obsaženo v Cardilanu.

### *Hyperkalemie*

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je uvedeno riziko hyperkalemie při předávkování. V jedné tabletě Cardilanu je 37,97 mg K<sup>+</sup>, což je 0,97 mmol/l K<sup>+</sup> (SPC, AISLP, 2006.1).

V Micromedexu (2006) jsme informaci vztahující se k hyperkalemii nenašli.

### **3.5.22 Přehled látek a jejich vlivu na vnitřní prostředí**

V následující tabulce 1 je uveden přehled látek popsaných v předchozím textu a jejich vlivu na S-Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>. Pokud ve skupině byly mezi jednotlivými látkami rozdíly, jsou uvedeny samostatně. Směr šipek znázorňuje snížení či zvýšení sérových hladin iontů.

Tab.1 Přehled skupin látek a jejich vlivu na S-Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>.

		K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>			K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
ACEI	perindopril	↑			NSA	kyselina acetylsalicylová	↓	↑	
	quinapril	↑				ibuprofen		↓	
	spirapril	↑				indometacin	↑	↓	
	fosinopril	↑	↓			meloxicam	↑	↑	
	ramipril	↑	↓			kyselina tiaprofénová	↑	↑	
	lisinopril	↑	↓			nimesulid	↑		
	trandolapril	↑	↓			celecoxib	↑		
	enalapril	↑	↓						
	cilazapril	↑	↓			β2-selektivní adrenomimetika		↓	
ACEI a diuretika thiazidová	↑↓	↓	↓	Sympatomimetika a jiná léčiva onemocnění dýchacích cest	fenoterol a ipratropium	↓			
diuretika thiazidová	↓	↓	↓		formoterol a budesonid	↓			
diuretika kličková	↓	↓	↓		inhibitory protonové pumpy	↓	↓		
diuretika kalium šetřící	↑	↓		perorální antidiabetika			↓		
diuretika kalium šetřící a diuretika thiazidová	↓↑	↓	↓	SSRI			↓		
betablokátory selek. a diuretika thiazidová	↓	↓		Antiepileptika	Karbamazepin		↓		
sartany	↑	↓			kyselina valproová		↓		
sartany a diuretika thiazidová	↓↑	↓			topiramát			↑	
kortikoidy	↓	↑		hepariny		↑			
deriváty purinu	↓			antianemika		↑			
kaliové sole	↑								

## 4. Praktická část

### 4.1 Metoda získávání a zpracování údajů

Práce je retrospektivní průřezovou analytickou studií sledující vliv farmakoterapie na vnitřní prostředí, zvláště na hladiny  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  a  $\text{Cl}^-$  v séru.

Do studie bylo zařazeno 214 náhodně vybraných pacientů, kteří byli v době od 11.4. do 30.8. 2004 přijati na interní kliniku (III.stanice) fakultní nemocnice v Motole.

Zdrojem informací byly propouštěcí zprávy jednotlivých pacientů hospitalizovaných na interní klinice, z nichž jsme zaznamenávali tyto údaje: věk, pohlaví, tepovou frekvenci při přijetí, systolický a diastolický tlak při přijetí, hodnoty biochemického vyšetření při přijetí, zda byl pacient odeslán praktickým lékařem, z odborné ambulance či přeložen z jiného oddělení, zda byl pacient do fakultní nemocnice přivezen rychlou zdravotnickou pomocí (RZP), nebo byl-li příjem plánovaný, zda byl pacient na interní klinice opakovaně hospitalizován, zda si pamatuje medikaci. Dále byla sledována farmakoterapie předcházející hospitalizaci.

Pacienti, kteří byli přeloženi z jiného oddělení, nebyli do studie zařazeni, protože nelze odhadnout, zda již na daném oddělení před přeložením na interní kliniku nebylo jejich vnitřní prostředí upraveno.

Ze získaných hodnot tepové frekvence, systolického a diastolického tlaku při přijetí jsme vypočítali medián. Hodnocení jsme provedli zvlášť pro muže a ženy.

Z biochemických vyšetření jsme zaznamenávali hodnoty sérových koncentrací  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , urey, kreatininu a hladiny glykemie, které byly



naměřeny při přijetí pacienta do nemocnice, tzn., že případná porucha vnitřního prostředí nebyla ještě upravena. Tato data byla z velké části dobře dostupná. Jako problém se však ukázalo zaznamenání hodnot glykemie. Ne zcela jasně bylo ve všech propouštěcích zprávách uvedeno, zda se jedná o hodnoty glykemie měřené nalačno. Zaznamenali jsme uvedené hodnoty. Není už ale možné zjistit, zda tyto hodnoty byly měřené za stejných podmínek.

Z hodnot jednotlivých biochemických parametrů jsme vypočítali medián. Výpočet jsme provedli zvláště pro muže a ženy. Za fyziologické hodnoty jsme považovali hodnoty uvedené v tabulce (tabulka 2). Protože se rozmezí fyziologických hodnot v různých literárních zdrojích liší a jiná rozmezí využívá i biochemická laboratoř nemocnice, uvedli jsme hodnoty uvedené v literárním zdroji (Masopust, 1998) a hodnoty využívané v biochemické laboratoři fakultní nemocnice.

Tab.2 Fyziologické hodnoty některých biochemických parametrů podle Jaroslava Masopusta, 1998 (literární zdroj) a podle biochemické laboratoře Fakultní nemocnice v Motole

	Hodnoty podle J. Masopusta, 1998	Hodnoty laboratoře fakultní nemocnice v Motole
Na <sup>+</sup>	137 - 150 mmol/l	137 - 144 mmol/l
K <sup>+</sup>	3,6 - 4,9 mmol/l	3,9 - 5,3 mmol/l
Cl <sup>-</sup>	97 - 108 mmol/l	98 - 107 mmol/l
urea	1,7 - 8,3 mmol/l	2,9 - 8,2 mmol/l
kreatinin	neuvedeno	53 - 106 umol/l
glukóza	neuvedeno	4,6 - 6,4 mmol/l

Dále jsme z propouštěcích zpráv zaznamenávali léčivé přípravky, které pacienti užívali před hospitalizací. Sledovali jsme i dávkovací schemata. Problémem však byly nepřesnosti v zaznamenání

farmakoterapie v propouštěcích zprávách. Často chybělo uvedení síly, lékové formy, dávkovacího schématu a také nebylo možno zjistit, jak dlouho pacient daný lék užíval. Dalším nedostatkem se ukázalo neuvedení síly a dávkování u Anopyrinu. Předpokládali jsme, že Anopyrin byl pacientům podáván jako antiagregans, přesto jsme jej zařadili mezi ostatní nesteroidní antiflogistika. Pacienti, kteří si medikaci nepamatovali a nebylo možno ji žádným způsobem zjistit, byli ze studie vyřazeni.

Data jsme uložili do hodnotící databáze a doplnili daty získanými z SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) týkající se farmakoterapie. K léčivým přípravkům, které pacienti užívali před přijetím na interní kliniku, jsme vyhledali účinnou látku daného přípravku, ATC kód, zda léčivý přípravek může ovlivňovat sérovou koncentraci  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , zda zvyšuje nebo naopak snižuje hladinu kreatininu, urey, zda ovlivňuje hladinu glykémie. Léčivé látky, které mohou ovlivňovat vnitřní prostředí (ovlivňující  $\text{S-Na}^+$ ,  $\text{S-K}^+$ ,  $\text{S-Cl}^-$ ), jsme rozdělili do skupin podle farmakoterapeutických vlastností a do hodnotící databáze jsme k jednotlivým pacientům zaznamenali, zda přípravek s léčivou látkou z daných skupin užívali či nikoliv.

Pro jednotlivé skupiny látek, které podle SPC (AISLP, 2006.1) či Micromedexu (2006) mohou ovlivňovat sérovou koncentraci  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , jsme provedli frekvenční analýzu užívání látek z těchto skupin. Pokud pacienti užívali i jiná léčiva, která by byla řazena do dané farmakoterapeutické skupiny, ale podle literárních zdrojů vnitřní prostředí neovlivňují, do frekvenční analýzy zahrnuty nebyly.

Zda existuje statisticky významný vztah mezi expozicí léčivu a vznikem poruch vnitřního prostředí, jsme testovali jednak pomocí Pearsova chí-kvadrátu ( $\chi^2$ ), jednak pomocí výpočtu poměru šancí (OR) a 95ti % konfidenčního intervalu (CI 95%). Za ukazatele statistické významnosti jsme považovali hodnoty  $\chi^2$  menší než 0,05. Protože

některá léčiva byla užívána jen malým počtem pacientů, analýzu vztahu jsme provedli jen pro skupiny látek, které byly užívány více než deseti pacienty. Pro testování dat jsme použili SPSS Base 14.0.

## 4.2 Výsledky

### 4.2.1 Základní charakteristika souboru

Celkový počet pacientů byl 214. Z toho bylo 100 mužů a 114 žen. Průměrný věk žen byl vyšší než průměrný věk mužů (tabulka 3). Nejstarším pacientem byla 97-letá žena, nejstaršímu muži bylo 95 let. Nejmladší ženě bylo 30 let, nejmladším pacientem byl 20-letý muž.

Tab.3 Základní charakteristika souboru

	CELKEM	MUŽI	ŽENY
Počet pacientů	214	100	114
Věk pacientů- průměr	71,8	68,3	74,9
Tepová frekvence-medián	80,0 n=211	80,0 n=100	80,0 n=111
Krevní tlak systolický (mm Hg)-medián	140,0 n=214	130,0 n=100	140,0 n=114
Krevní tlak diastolický (mm Hg)-medián	80,0 n=214	80,0 n=100	80,0 n=114

[n] je počet pacientů, u kterých byly hodnoty dostupné

29 % pacientů bylo pro obtíže odesláno do fakultní nemocnice praktickým nebo odborným lékařem. Necelých 14 % pak bylo přivezeno rychlou záchrannou pomocí (RZP). Téměř 97 % pacientů si alespoň orientačně pamatovalo svou medikaci (tabulka 4).

Tab. 4 Údaje týkající se okolností, za jakých byly pacienti přijati na interní kliniku

(100% = 214)

Pacienti odeslaní praktickým lékařem	17,3 %	
Pacienti odeslaní z odborné ambulance	11,7 %	
Pacienti přivezeni RZP	13,6 %	
Plánovaný příjem	13,1 %	
Opakovaná hospitalizace	ANO	43,5 %
	NE	56,5 %
Pamatuje si pacient svou medikaci	ANO	96,7 %
	NE	3,3 %

#### 4.2.2 Analýza biochemických parametrů

Pro sledované biochemické parametry jsme vypočítali mediány, které jsou uvedeny v tabulce 5.

Nejnižší hodnota  $S\text{-Na}^+$  byla naměřena u 63-leté ženy a to hodnota 108 mmol/l. Nejvyšší hodnota  $S\text{-Na}^+$  163 mmol/l byla naměřena u 83-letého muže.

Nejnižší hodnota  $S\text{-K}^+$  3,0 mmol/l byla zjištěna u 71-leté ženy. Nejvyšší hodnota  $S\text{-K}^+$  byla naměřena u 88-leté ženy (7,3 mmol/l).

S nejnižší hodnotou S-Cl<sup>-</sup> 71 mmol/l byla přijata 63-letá žena, která měla zároveň i nejnižší naměřenou S-Na<sup>+</sup> (108 mmol/l). Nejvyšší hodnota S-Cl<sup>-</sup> byla zjištěna u 83-letého muže a to hodnota 129 mmol/l, zároveň se jedná i o pacienta se zjištěnou nejvyšší hodnotou S-Na<sup>+</sup> (163 mmol/l).

Tab.5 Základní charakteristika souboru - mediány biochemických parametrů

	CELKEM	MUŽI	ŽENY
Na <sup>+</sup> mmol/l	141,0 n=214	141,0 n=114	141,0 n=100
K <sup>+</sup> mmol/l	4,4 n=212	4,4 n=100	4,4 n=112
Cl <sup>-</sup> mmol/l	105,0 n=213	106,0 n=100	105,0 n=113
Urea mmol/l	6,8 n=213	6,4 n=100	7,1 n=113
Kreatinin umol/l	100,0 n=213	100,0 n=100	98,0 n=113
Glukóza mmol/l	6,7 n=185	6,8 n=86	6,7 n=99

[n] je počet pacientů, u kterých byly hodnoty dostupné

### **4.2.3 Frekvence výskytu poruch vnitřního prostředí**

Při příjmu do fakultní nemocnice byly nejčastěji u pacientů naměřeny zvýšené hladiny sérové koncentrace  $\text{Cl}^-$  a nízké sérové koncentrace  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$ . Více než polovina pacientů byla přijata s hyperglykemií. Vysoké procento pacientů mělo také zvýšené hladiny kreatininu v krvi. Častěji byly poruchy vnitřního prostředí zaznamenány u žen (tabulka 6).

Tab.6 Frekvence výskytu poruch vnitřního prostředí (nefyziologických hodnot  $S\text{-Na}^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ) dle kritérií biochemické laboratoře VFN

Hodnocení dle kritérií VFN	CELKEM	%	MUŽI	% mužů z počtu pacientů s výskytem poruchy vnitřního prostředí	ŽENY	% žen z počtu pacientů s výskytem poruchy vnitřního prostředí
Hyponatremie N=214	43	20,1	19	44,2	24	55,8
Hypernatremie N=214	19	8,9	10	52,6	9	47,4
Hypokalemie N=212	26	12,3	13	50	13	50
Hyperkalemie N=212	13	6,1	2	15,4	11	84,6
Hypochloremie N=213	24	11,3	7	29,2	17	70,7
Hyperchloremie N=213	62	29,1	27	43,5	35	56,5
Snížené hladiny urey N=213	9	4,2	5	55,6	4	44,4
Zvýšené hladiny urey N=213	76	35,7	33	43,4	43	56,6
Snížené hladiny kreatininu N=213	5	2,3	1	20	4	80
Zvýšené hladiny kreatininu N=213	86	40,4	43	50	43	50
Hypoglykemie N=185	2	1,1	2	100	0	0
Hyperglykemie N=185	101	54,6	47	46,5	54	53,5

[n] je počet pacientů, u kterých byly hodnoty dostupné

#### 4.2.4 Farmakoterapie předcházející hospitalizaci

U pacientů jsme sledovali farmakoterapii předcházející přijetí na interní kliniku. Většina pacientů užívala více než jeden léčivý přípravek, v průměru každý pacient užíval 5,0 léčivých přípravků.

V následující části jsou uvedeny výsledky frekvenční analýzy užívání látek ze skupin, které mohou mít vliv na vnitřní prostředí ( $S\text{-Na}^+$ ,  $S\text{-K}^+$  a/nebo  $S\text{-Cl}^-$ ).

##### 4.2.4.1 Frekvence užití látek ze skupiny inhibitorů ACE

Ze skupiny léčiv ovlivňující vnitřní prostředí jsou ACE inhibitory jedny z nejčastěji užívanými léčivy. Více než 32 % pacientů bralo před hospitalizací některý z inhibitorů ACE (tabulka 7). Nejčastěji předepisovaným inhibitorem ACEI byl enalapril a perindopril.

V tabulce jsme ACEI rozdělili do dvou skupin- hyponatremizující ACEI (látky, které mohou zapříčinit hyponatremii-viz. teoretická část) a nehyponatremizující ACEI (látky, které  $S\text{-Na}^+$  neovlivňují). U všech ACEI je uváděno riziko hypokalemie. Do tabulky jsme zařadili i sartany, jejichž mechanismus účinku je podobný inhibitorům ACE. Sartany užívalo více než 4 % pacientů (tabulka 7).



Tab.7 Frekvence užití látek ze skupiny ACEI-samotné a sartanů

		Počet pacientů	Podíl pacientů v % (100 %=214)
ACE inhibitory CELKOVĚ		69	32,2
Nehyponatremizující ACEI	perindopril	15	7,0
	quinapril	2	0,9
	spirapril	2	0,9
Hyponatremizující ACEI	ramipril	7	3,3
	enalapril	17	7,9
	lisinopril	3	1,4
	cilazapril	8	3,7
	fosinopril	10	4,7
	trandolapril	5	2,3
Hyponatremizující antagonisté angiotenzinu II	losartan	9	4,2

#### 4.2.4.2 Frekvence užití látek ze skupiny diuretik

Diuretika jsou předepisována samotná nebo v kombinaci. Více než 23 % pacientů užívalo před hospitalizací kličkové diuretikum (furosemid). Nejčastější kombinací byla kombinace dvou diuretik (kalium deplečního diuretika s diuretikem kalium šetřícím), která byla předepsána u více než 11 % pacientů (tabulka 8).

Tab.8 Frekvence užití látek ze skupiny diuretik

		Počet pacientů	Podíl pacientů v % (100 %=214)
Kalium depleční diuretika	Diuretika thiazidová	13	6,1
	Diuretika kličková	50	23,4
Kalium šetřící diuretika	Diuretika kalium šetřící	34	15,9
Diuretika v kombinaci	ACE inhibitor a diuretikum thiazidové	6	2,8
	Beta blokátor a diuretikum thiazidové	1	0,5
	Sartany a diuretikum thiazidové	1	0,5
	Diuretikum kalium šetřící a diuretikum thiazidové	24	11,2

#### 4.2.4.3 Frekvence užití látek ze skupiny nesteroidních antiflogistik

Nesteroidní antiflogistika jsou další velmi často předepisovanou skupinou léčiv, která může ovlivnit vnitřní prostředí organismu. Frekvence užití látek ze skupiny nesteroidních antiflogistik jsou uvedeny v tabulce 9. Léčiva jsme rozdělili do skupin podle vlivu na vnitřní prostředí (na  $S\text{-Na}^+$ ,  $K^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ).

Tab.9 Frekvence užití látek ze skupiny nesteroidních antiflogistik

Látky způsobující:	Léčivo	Počet pacientů	Podíl pacientů v % (100 %=214)
hypokalemii, retenci $\text{Na}^+$	kyselina acetylsalicylová	66	30,8
hyperkalemii, retenci $\text{Na}^+$	kyselina tiaprofenová	1	0,5
	meloxicam	1	0,5
hyperkalemii, hyponatremii	indometacin	2	0,9
hyperkalemii	nimesulid	7	3,3
	celecoxib	2	0,9
hyponatremii	ibuprofen	4	1,9

#### 4.2.4.4 Frekvence užití ostatních látek

K častěji předepisovaným látkám, které mohou způsobit změny biochemických parametrů ( $S\text{-Na}^+$ ,  $K^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ), patřily látky ze skupiny

inhibitorů protonové pumpy, derivátů purinu a draselných solí (tabulka 10). Ostatní látky byly užívány menším počtem pacientů.

Tab.10 Frekvence užití látek , které mohou ovlivňovat S-Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>

Skupina látek	Léčivo	Počet pacientů	Podíl pacientů v % (100 %=214)
Inhibitory protonové pumpy	omeprazol	32	15
Deriváty purinu	etofylin, teofylin, aminofylin	22	10,3
Draselné sole	KCl, Kalii hydrogenoaspartas hemihydricus s Magnesii hydrogenoaspartas tetrahydricus	21	9,8
Glukokortikoidy perorální	prednison, hydrokortison	7	3,3
β2-sympatomimetika-samotná	Salbutamol	3	1,4
β2-sympatomimetika-v kombinaci	fenoterol a ipratropium, formoterol a budesonid	6	2,8
Perorální antidiabetika	glipizid, glimepirid	8	3,7
SSRI	citalopram, sertralin	6	2,8
Hepariny	nadroparin	1	0,5
Antianemika	epoetin	2	0,9
Antiepileptika způsobující hypochloremii	karbamazepin	2	0,9
Antiepileptika způsobující hyponatremii	kyselina valproová, topiramát	3	1,4

## 4.2.5 Analytické studie-testování asociace

### 4.2.5.1 Analýza vztahu mezi expozicí léku a hyponatremií

V SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) je riziko vzniku hyponatremie (ze skupin léčiv uvedených v tabulce 11) uvedeno u těchto látek: ze skupiny ACEI u fosinoprilu, ramiprilu, lisinoprilu, enalaprilu, tradolaprilu a cilazaprilu, dále u thiazidových diuretik, kličkových diuretik, kalium šetřících diuretik, u kombinace kalium šetřícího diuretika s thiazidovým diuretikem, ze skupiny nesteroidních antiflogistik u ibuprofenu a indometacinu, dále pak u inhibitorů protonové pumpy.

Podle získaných hodnot uvedených v tabulce 11 statisticky významný vztah je mezi expozicí diuretika kalium šetřícího a hyponatremií; pro hodnotu relativního rizika (OR) 2,768 je interval spjitosti (konfidenční interval, CI) 1,243 – 6,162, hodnota  $\chi^2$  je 0,011. Uváděná možnost vzniku hyponatremie po užívání kalium šetřících diuretik tak byla potvrzena, u ostatních skupin léčiv námi získané hodnoty  $\chi^2$  (a CI pro hodnoty OR) statisticky významný vztah mezi expozicí léku a hyponatremií nepotvrdily.

Tab.11 Hodnoty  $\chi^2$  a poměru šancí (OR) a konfidenčního intervalu 95% (CI) při sledování asociace mezi expozicí léku a hyponatremií

	$\chi^2$	OR	CI
ACEI	0,551	1,238	0,613 - 2,501
Diuretika thiazidová	0,100	2,656	0,799 - 8,825
Diuretika kličková	0,167	1,683	0,801 – 3,536
Diuretika kalium šetřící	0,011	2,768	1,243 – 6,162
Diuretika kalium šetřící a diuretika thiazidová	0,693	0,794	0,253 – 2,495
Nesteroidní antiflogistika	0,490	0,778	0,381 – 1,589
Deriváty purinu	0,264	1,728	0,656 – 4,548
Inhibitory protonové pumpy	0,900	1,061	0,422 – 2,667
Draselné sole	0,053	2,686	0,958 – 7,536

#### 4.2.5.2 Analýza vztahu mezi expozicí léku a hypernatremií

Riziko vzniku hypernatremie je v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) uvedeno ve skupině nesteroidních antiflogistik u kyseliny acetylsalicylové, meloxikamu a u kyseliny tiaprofénové.

Statistická významnost vzniku hypernatremie během užívání nesteroidních antiflogistik námi potvrzena nebyla, jistá souvislost by však mohla být nalezena mezi expozicí draselné soli a hypernatremií

(tabulka 11), v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) však toto riziko u draselných solí uvedeno není.

Tab.12 Hodnoty  $\chi^2$  a poměru šancí (OR) a konfidenčního intervalu 95% (CI) při sledování asociace mezi expozicí léku a hypernatremií

	$\chi^2$	OR	CI
ACEI	0,347	0,578	0,182 – 1,833
Diuretika thiazidová	0,898	1,151	0,134 – 9,897
Diuretika kličková	0,551	0,676	0,186 – 2,461
Diuretika kalium šetřící	0,323	0,367	0,046 – 2,900
Diuretika kalium šetřící a diuretika thiazidová	0,556	1,489	0,393 – 5,643
Nesteroidní antiflogistika	0,339	0,595	0,204 – 1,740
Deriváty purinu	0,928	1,075	0,226 – 5,109
Inhibitory protonové pumpy	0,592	0,660	0,143 – 3,050
Draselné sole	0,030	3,787	1,057 – 13,562

#### 4.2.5.3 Analýza vztahu mezi expozicí léku a hypokalemie

Hypokalemie může být způsobena užíváním látek z těchto skupin: thiazidová diuretika, kličková diuretika, kombinace kalium šetřícího diuretika s thiazidovým diuretikem, ze skupiny nesteroidních antiflogistik užíváním kyseliny acetylsalicylové (při předávkování), dále pak užíváním látek ze skupiny derivátů purinu a inhibitorů protonové pumpy.

Námi získané hodnoty  $\chi^2$  a hodnoty OR a CI však u uvedených látek na statistickou významnost neukazují (tabulka 13).

Tab.13 Hodnoty  $\chi^2$  a poměru šancí (OR) a konfidenčního intervalu 95% (CI) při sledování asociace mezi expozicí léku a hypokalemií

	$\chi^2$	OR	CI
ACEI	0,343	0,630	0,240 – 1,649
Diuretika thiazidová	0,640	1,458	0,298 – 7,141
Diuretika kličková	0,734	0,835	0,296 – 2,356
Diuretika kalium šetřící	0,353	0,497	0,110 – 2,234
Diuretika kalium šetřící a diuretika thiazidová	0,219	1,957	0,660 – 5,802
Nesteroidní antiflogistika	0,720	1,166	0,502 – 2,708
Deriváty purinu	0,193	OR	0,036 – 2,160
Inhibitory protonové pumpy	0,212	0,630	0,089 – 1,771
Draselné sole	0,827	1,458	0,182 – 3,909

#### 4.2.5.4 Analýza vztahu mezi expozicí léku a hyperkalemií

K rozvoji hyperkalemie může dojít užíváním látek z následujících skupin: ACEI, kalium šetřících diuretik, kombinace kalium šetřícího diuretika s diuretikem thiazidovým, ze skupiny nesteroidních antiflogistik užíváním meloxikamu, kyseliny tiaprofénové, nimesulidu, indometacinu a celecoxibu, a dále pak užíváním draselných solí.

Z hodnot uvedených v tabulce 14 vyplývá, že mezi expozicí léku a hyperkalemií byla statistická významnost potvrzena u látek ze skupiny ACEI, kalium šetřících diuretik, nesteroidních antiflogistik a draselných solí.

Hodnoty  $\chi^2$  a CI pro hodnotu OR ukázaly i pravděpodobnou asociaci mezi expozicí kličkovému diuretikum a hyperkalemií, furosemid je však znám pro svou možnost vyvolání naopak hypokalemie.



Tab.14 Hodnoty  $\chi^2$  a poměru šancí (OR) a konfidenčního intervalu 95% (CI) při sledování asociace mezi expozicí léku a hyperkalemií

	$\chi^2$	OR	CI
ACEI	0,025	3,526	1,102 – 11,278
Diuretika thiazidová	0,133	3,313	0,637 – 17,239
Diuretika kličková	0,001	5,881	1,816 – 19,043
Diuretika kalium šetřící	0,000	9,933	2,999 – 32,902
Diuretika kalium šetřící a diuretika thiazidová	0,755	0,718	0,088 – 5,846
Nesteroidní antiflogistika	0,042	4,145	0,993 – 10,131
Deriváty purinu	0,732	1,316	0,273 – 6,352
Inhibitory protonové pumpy	0,391	0,414	0,052 – 3,308
Draselné sole	0,011	4,681	1,287 – 17,030

#### 4.2.5.5 Analýza vztahu mezi expozicí léku a hypochlorémií

Hypochloremie se může rozvinout po podávání látek ze skupin: thiazidová diuretika, kličková diuretika a kombinace diuretika kalium šetřícího a diuretika thiazidového.

Námi zjištěné hodnoty  $\chi^2$  a CI pro hodnoty OR ale souvislost mezi expozicí léčivu z uvedených skupin a hypochloremií nepotvrdily (tabulka 15).

Tab.15 Hodnoty  $\chi^2$  a poměru šancí (OR) a konfidenčního intervalu 95% (CI) při sledování asociace mezi expozicí léku a hypochloremií

	$\chi^2$	OR	CI
ACEI	0,645	0,801	0,312 – 2,060
Diuretika thiazidová	0,913	1,093	0,222 – 5,378
Diuretika kličková	0,293	1,646	0,646 – 4,193
Diuretika kalium šetřící	0,255	1,817	0,642 – 5,138
Diuretika kalium šetřící a diuretika thiazidová	0,423	0,539	0,117 – 2,491
Nesteroidní antiflogistika	0,711	1,179	0,494 – 2,816
Deriváty purinu	0,787	1,176	0,361 – 3,834
Inhibitory protonové pumpy	0,219	0,398	0,088 – 1,807
Draselné sole	0,843	1,144	0,302 – 4,337

#### 4.2.5.6 Analýza vztahu mezi expozicí léku a hyperchloremií

Rozvoj hyperchloremie po podávání látek ze skupin uvedených v tabulce 16 není u žádné látky uváděn a námi zjištěné hodnoty  $\chi^2$  a CI tomu odpovídají. Žádná statistická významnost mezi expozicí uvedeným léčivům a hyperchloremií nalezena nebyla (tabulka 16).

Tab.16 Hodnoty  $\chi^2$  a poměru šancí (OR) a konfidenčního intervalu 95% (CI) při sledování asociace mezi expozicí léku a hyperchloremií

	$\chi^2$	OR	CI
ACEI	0,743	1,114	0,584 – 2,125
Diuretika thiazidová	0,287	0,437	0,092 – 2,087
Diuretika kličková	0,649	1,182	0,575 – 2,429
Diuretika kalium šetřící	0,722	1,165	0,502 – 2,699
Diuretika kalium šetřící a diuretika thiazidová	0,284	0,568	0,199 – 1,617
Nesteroidní antiflogistika	0,910	1,038	0,549 – 1,959
Deriváty purinu	0,073	0,329	0,093 – 1,169
Inhibitory protonové pumpy	0,435	0,707	0,295 – 1,693
Draselné sole	0,633	0,769	0,261 – 2,264

## 5. Diskuse

Tato diplomová práce je zaměřena na sledování vlivu farmakoterapie na vnitřní prostředí organismu.

Hodnoty vnitřního prostředí musí být udržovány na konstantních hodnotách, respektive kolísají jen v úzkém rozmezí. Dojde-li k narušení rovnováhy, vzniká porucha hospodaření s vodou a elektrolyty, která může mít závažné důsledky. Proto by nefyziologické hodnoty zjištěné z biochemických vyšetření, která jsou součástí provedených vyšetření při hospitalizaci pacienta, neměly být podhodnoceny.

Fakt, že některá léčiva mají vliv na vnitřní prostředí organismu, je obecně znám a často je možné ho vysvětlit na základě znalosti mechanismu účinku dané látky. Farmakoterapie je však jen jedna z možných příčin poruchy vnitřního prostředí. Opomíjeny by neměly být ani jiné možné příčiny jako je základní onemocnění, tak i přidružená onemocnění či akutně vzniklé stavy, např. zvracení, průjem apod.

Na narušení rovnováhy vnitřního prostředí se však může podílet více faktorů najednou, hlavně polymorbidita se vztahem k ovlivnění vnitřního prostředí, užívání většího množství léků ovlivňujících vnitřní prostředí apod., proto je často obtížné poruchy efektivně léčit. Léčba si vyžaduje komplexní posouzení celkového zdravotního stavu pacienta a jeho farmakoterapie a zvážení všech možných dalších příčin, což klade i značné nároky na odborné znalosti lékaře.

Ani role lékárníka by neměla být opomíjena. Lékárník by měl upozornit pacienta na důležitost doplňování tekutin s vyšším obsahem elektrolytů při průjmech, zvracení, zvýšeném pocení u infekčních onemocnění apod., poskytnout informace o nežádoucích účincích léku a v nezbytných případech doporučit konzultaci s lékařem.

V diplomové práci jsme se snažili najít statisticky významný vztah mezi expozicí léku a změnami vnitřního prostředí, respektive změnami hodnot v sérových koncentracích  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ . Soubor 214 pacientů je malý, takže obecně platné závěry z výsledků vyvodit nelze. Navíc jsme z propouštěcích zpráv nemohli zjistit, jak dlouho před přijetím do nemocnice byla léčiva pacienty užívána.

V diplomové práci jsme sledovali hodnoty natremie, kalemie a chloremie, které byly naměřeny při příjmu pacienta na interní kliniku. Sledované biochemické parametry byly ve většině případů u pacientů při příjmu vyšetřovány a uvedeny v propouštěcích zprávách. Hodnoty natremie byly uvedeny ve zprávách 214 pacientů, hodnoty kalemie u 212 pacientů a hodnoty chloremie u 213 pacientů z celkového počtu 214 pacientů zařazených do naší studie.

Podle kritérií VFN jsme hyponatremii vyhodnotili u 43 pacientů, tj. 20,1 % z celkového počtu pacientů. Příčinou hyponatremie mohla být jednak některá farmaka, jednak i příčiny vyplývající ze zdravotního stavu pacienta nebo i více faktorů najednou. Farmakoterapie či faktory vedoucí k hypernatremii naopak mohou možnost rozvoje hyponatremie vykompenzovat. Z léčiv, která byla užívána pacienty před hospitalizací, mohla hyponatremii navodit některá ACEI (fosinopril, ramipril, lisinopril, trandolapril, enalapril, cilazapril), kombinace ACEI s thiazidovými diuretiky, diuretika thiazidová, kličková, kalium šetřící, kombinace kalium šetřícího a thiazidového diuretika, sartany, kombinace sartanů a diuretika thiazidového, ibuprofen, indometacin, inhibitory protonové pumpy, SSRI, karbamazepin, kyselina valproová. Kromě farmakoterapie mohlo ke snížení sérové koncentrace  $\text{Na}^+$  dojít vlivem, např. zvracení, průjmů, nadměrného pocení (kdy ztráty vody by byly hrazeny tekutinou s nízkým obsahem elektrolytů), renálního onemocnění, při němž se

snižuje tubulární resorpci  $\text{Na}^+$ , deficitu mineralokortikoidů a glukokortikoidů (Addisonova choroba), pseudohyperaldosteronismu, SIADH. Nižší hodnoty  $\text{S-Na}^+$  mohly být změřeny u příjmu i pacientům se srdečním selháváním či cirhózou jater.

Hypernatremii jsme vyhodnotili u 19 pacientů, tj. 8,9 % z celkového počtu 214 pacientů. Zvýšené hodnoty  $\text{S-Na}^+$  mohly být dány užíváním těchto léčiv: kortikoidů, kyseliny acetylsalicylové, meloxicamu, kyseliny tiaprofénové. Hypernatremie však mohla být také následkem zvracení, velkých průjmů a pocení (při nedostatečném hrazení ztrát vody), zvýšení sérových koncentrací glukózy, močoviny, manitolu (vedoucích k nenatriové osmotické diuréze), primárního hyperaldosteronismu či důsledkem diabetu insipidu (při nedostatečném hrazení ztrát tekutin). Průměrný věk pacientů byl téměř 72 let, proto můžeme předpokládat, že ke zvýšeným hladinám  $\text{Na}^+$  mohlo dojít i následkem dehydratace, protože starší lidé mají snížený pocit žízně.

Hypokalemie u hospitalizovaných pacientů se podle kritérií VFN objevila u 26 pacientů, tj. 12,3 % z 212 pacientů, u nichž byla hodnota  $\text{S-K}^+$  uvedena v propouštěcí zprávě. Na snížení hodnot  $\text{S-K}^+$  se mohla podílet tato léčiva: diuretika thiazidová, diuretika kličková, thiazidové diuretikum v kombinaci s diuretikem kalium šetřícím nebo ACEI nebo sartanem (sartany, ACEI a diuretika kalium šetřící samotná však způsobují hyperkalemii, proto v kombinaci s thiazidovými diuretiky je riziko hypokalemie nižší) nebo kombinace thiazidového diuretika s betablokátozem, dále pak mohou hypokalemii způsobit deriváty purinu, kyselina acetylsalicylová,  $\beta$ 2-selektivní adrenomimetika, kombinace fenoterolu s ipratropiem, kombinace formoterolu s budesonidem a inhibitory protonové pumpy a kortikoidy. Hypokalemie mohla být dále zjištěna u pacientů přijatých k hospitalizaci s infarktem

myokardem, průjmy, nadměrným pocení, u pacientů s metabolickou alkalózou a zvracením, u pacientů se zvýšenými hladinami inzulinu v krvi či u pacientů s glykosurií. Příčinou mohl být i nadbytek mineralokortikoidů a glukokortikoidů.

Hyperkalemii jsme vyhodnotili u 13 pacientů z 212 pacientů, tj. 6,1%. Stejně jako v předchozích případech může být hyperkalemie výsledkem mnoha příčin, na jejím vzniku se může podílet jeden nebo i více faktorů. Příčiny vedoucí k hypokalemii mohou hyperkalemii zmírňovat a naopak. Z léčiv užívaných pacienty před hospitalizací mohly hyperkalemii navodit ACEI samotná či v kombinaci s thiazidovými diuretiky (v kombinaci ACEI a thiazidového diuretika je však riziko hyperkalemie nižší, protože ACEI samotná vyvolávají hyperkalemii, zatímco thiazidová diuretika samotná naopak hypokalemii). Dále hyperkalemie může být navozena diuretiky kalium šetřícími a jejich kombinací s thiazidovými diuretiky (i zde však obě látky působí opačně – kalium šetřící diuretika způsobují hyperkalemii a thiazidová diuretika hypokalemii), samotné sartany, ale i jejich kombinace s thiazidovými diuretiky (kombinace sartanů a thiazidového diuretika je dalším případem snížení rizika hyperkalemie, protože thiazidová diuretika snižují hodnoty  $S-K^+$ , zatímco sartany navozují hyperkalemii), kaliové sole, indometacin, meloxicam, kyselina tiaprofenová, nimesulid, celecoxib, hepariny a antianemika. Mimo farmakoterapii může hladinu sérového  $K^+$  zvýšit nedostatek inzulinu, acidóza, blokáda katecholaminů, rozpad buněk, dále pak se hyperkalemie rozvíjí u pacientů s akutním renálním selháním nebo u diabetiků s nefropatií, kdy dochází k nedostatku aldosteronu.

Hypochloremie se objevila u 24 pacientů, tj. 11,3 % z 213 pacientů, u nichž byla hodnota  $S-Cl^-$  uvedena. Hypochloremii mohou navodit

diuretika thiazidová a kličková a kombinace thiazidového diuretika s kalium šetřícím diuretikem nebo s ACEI. Jinou příčinou hypochloremie může být zvracení, chronická hyperkapnie, nadbytek mineralokortikoidů nebo nadměrný přívod alkalií.

Hyperchloremie se objevila u poměrně velkého počtu pacientů, podle kritérií VFN u 62 pacientů z 213, tj. u 29 %. Na hyperchloremii se zase mohou podílet jak faktory nesouvisející s užíváním léčiv, tak i farmakoterapie. Z léčiv, užívaných pacienty zařazených do naší studie, bylo riziko hyperchloremie podle informačních zdrojů (Micromedex, 2006; AISLP, 2006.1) uvedeno pouze u topiramátu. Ke zvýšení hodnot  $S-Cl^-$  mohlo dojít u pacientů s průjmami, s horečkou, při níž došlo k chronické hyperventilaci. Příčinou mohou být i pankreatické a střevní píštěle či metabolická acidóza.

Více než deset pacientů užívalo tyto látky, které mohou ovlivňovat minerální hospodářství ( $S-K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ): ACEI, diuretika thiazidová, diuretika kličková, diuretika kalium šetřící, kombinace diuretika thiazidového s kalium šetřícím, nesteroidní antiflogistika, deriváty purinu, inhibitory protonové pumpy.

U inhibitorů ACE je uváděno riziko hyperkalemie a u některých látek z této skupiny (fosinoprilu, ramiprilu, lisinoprilu, trandolaprilu, enalaprilu, cilazaprilu) také riziko hyponatremie. Statisticky významný vztah mezi expozicí inhibitoru ACE a hyponatremií jsme nepotvrdili. Vysvětlením může být jednak skutečnost, že ACEI klinicky významný vliv na sérový sodík nemají, jednak to, že natremie mohla být ovlivněna dalšími léčivy nebo faktory, které hodnoty  $S-Na^+$  zvyšují. Hladina  $S-Na^+$  mohla být např. zvýšena užíváním kyseliny acetylsalicylové, meloxikamu a kyseliny tiaprofénové. U starších pacientů je i riziko hypernatremie



z dehydratace, což rovněž mohlo přispět ke zvýšení  $S\text{-Na}^+$ . 54 % pacientů bylo přijato s hyperglykemií a 35,7 % pacientů s hyperurémií. Při zvýšených hladinách glukózy a urey v krvi dochází ke zvýšenému vylučování vody oproti  $\text{Na}^+$ . K dalším častějším příčinám vyvolávajících hypernatremii patří zvýšené pocení při horečnatých stavech, zvracení, průjemy, kdy jsou ztráty tekutin nedostatečně hrazeny, tudíž i tato skutečnost mohla přispět ke zvýšeným hodnotám  $S\text{-Na}^+$ , a tak vykompenzování určitého rizika hyponatremie po užívání ACEI. Riziko vzniku hyperkalemie při užívání ACEI jsme potvrdili, rozvoj hyperkalemie po užívání ACEI je statisticky významný. Nutno ale dodat, že hyperkalemie mohla být podpořena i dalšími léčivými, např. indometacinem, nimesulidem, meloxicamem, (nevhodné by bylo podávání kalium šetřících diuretik a kaliových solí atd.), ale i vyvolána sníženou funkcí ledvin (zvýšené hodnoty kreatininu v séru jsme zjistili u 40,4 % pacientů), nedostatkem inzulínu, acidózou atd.

Diuretika thiazidová mohou vyvolat hypokalemii, hyponatremii, hypochloremii. Ani v jednom případě jsme statisticky významný vztah mezi expozicí thiazidovému diuretiku a poruchou rovnováhy elektrolytů nepotvrdili. Riziko hypokalemie mohlo být kompenzováno podáváním např. kaliových solí, ACEI (nebo sartanů), kalium šetřících diuretik. Na zvyšování hladin  $S\text{-K}^+$  se mohou podílet i některá nesteroidní antiflogistika. Mimo farmakoterapie mohou zvyšovat  $S\text{-K}^+$  i poruchy funkce ledvin, u diabetiků s diabetickou nefropatií hyporeninemický hypoaldosteronismus, acidóza, nedostatek inzulínu (54 % pacientů bylo přijato s hyperglykemií). Hyponatremie mohla být opět kompenzována podáváním např. kortikoidů, kyseliny acetylsalicylové, meloxicamu, kyseliny tiaprofénové. Další faktory zvyšující hladinu natremie jsme již zmínili výše u ACEI. Z léčiv, které by mohly kompenzovat snížené hodnoty zvyšováním hladin  $S\text{-Cl}^-$ , byl užíván pacienty zařazenými do

studie jen topiramát. Častější příčinou by tak mohl být např. průjem, pankreatické a střevní píštěle, které mohou vést k hyperchloremii.

Kličková diuretika stejně jako thiazidová diuretika mohou navodit hypokalemii, hyponatremii, hypochloremii. Statisticky významný vztah mezi expozicí kličkovému diuretikum a uvedenými poruchami vnitřního prostředí jsme nenašli. Důvody mohou být totožné jako v předchozím případě. Statisticky významný vztah jsme našli mezi užíváním kličkových diuretik a hyperkalemií. Jak již bylo vedeno, užívání kličkových diuretik může vést k hypokalemii, nikoliv k hyperkalemii. Z toho lze usuzovat, že lékaři si jsou vědomi rizika hypokalemii po kličkových diureticích, proto současně pacientům předepisují kaliové sole pro doplnění ztrát draslíku nebo kalium šetřící diuretika, která kromě zvýšení diuretického účinku snižují kalium depleční účinek kličkových (ale i thiazidových) diuretik. Z našich výsledků však vyplývá, že v některých případech je podávání suplement draslíku zbytečné až nadbytečné. Hyperkalemie však mohla být navozena i jinými příčinami, jak bylo zmíněno výše.

Kalium šetřící diuretika mohou způsobit hyperkalemii a hyponatremii. Statisticky významný vztah mezi expozicí kalium šetřícímu diuretikum a hyperkalemií i hyponatremií jsme našli. Hyperkalemie zjištěná u pacientů při příjmu mohla být akutní např. nedostatkem inzulinu (jinak hodnoty kalemie v delším časovém období před hospitalizací i přes podávání kalium šetřících diuretik mohly být vpořádku), zároveň však může značit nadbytečné podávání kalium šetřících diuretik ve snaze zabránit depleci draslíku při užívání ostatních diuretik. Hyponatremie kromě samotného podávání kalium šetřících diuretik mohla být zhoršena užíváním některých nesteroidních antiflogistik, zvracením, průjmy, nadměrným pocením, kdy ztráty vody

jsou hrazeny tekutinami s nízkým obsahem elektrolytů, renálním onemocněním, déle trvajícím srdečním selháním, cirhózou jater, nefrotickým syndromem při současném špatném nutričním stavu.

Užívání kombinace diuretika kalium šetřícího s thiazidovým diuretikem v jednom přípravku s sebou přináší riziko hypo- i hyperkalemie, hyponatremie a hypochloremie. Námi statisticky významný vztah mezi podáváním této kombinace a poruchou minerálního hospodářství nebyl potvrzen. Hypokalemie po thiazidových diuretikách mohla být vykompenzována kalium šetřícím diuretikem. Hyponatremie může být navozena jak thiazidovým, tak kalium šetřícím diuretikem. Mohla být však kompenzována jinými léčivými navozujícími hypernatremii nebo jinými faktory vedoucími ke zvýšeným hodnotám  $S-Na^+$ , jak již bylo zmíněno výše.

Rizika popsaná po podávání nesteroidních antiflogistik nejsou jednotná. Hypokalemii může navodit kyselina acetylsalicylová, hyponatremii ibuprofen a indometacin, hyperkalemii indometacin, meloxicam, kyselina tiaprofénová, nimesulid, celecoxib a hypernatremii kyselina acetylsalicylová, meloxicam a kyselina tiaprofénová. Mezi expozicí nesteroidnímu antiflogistiku a hyperkalemií byl nalezen statisticky významný vztah. O možných faktorech, které mohou zmírnit nebo naopak zvýšit rizika jsme se zmínili již v předchozím textu.

Deriváty purinu jsou rizikové z hlediska vyvolání hypokalemie. Statisticky významný vztah nalezen nebyl, riziko hypokalemie tak po podávání derivátů purinu může být minimální nebo je vyrovnáno jinými faktory vedoucími k hyperkalemii.

Inhibitory protonové pumpy mohou navodit hypokalemii a hyponatremii. Statisticky významný vztah jsme nenalezli. Důvodem opět

mohou být faktory vedoucí ke zvýšení hodnot  $S-K^+$  a  $S-Na^+$ , nebo hypokalemie a hyponatremie po podání inhibitorů protonové pumpy nejsou klinicky významné, což ale při nízkém počtu pacientů naší studie nemůžeme potvrdit.

Podávání draselných solí může vyvolat hyperkalemii. Klinicky významný vztah mezi expozicí léku a hyperkalemií jsme vyhodnotili. Z výsledků tedy vyplývá, že podávání draselných solí je v řadě případů zbytečné a mohou pacienta při závažnější hyperkalemii spíše ohrozit- vyvolat svalovou slabost, nevolnost se zvracením až koma. Dále jsme zjistili statisticky významný vztah mezi užíváním draselných solí a hypernatremií. Toto riziko však u draselných solí uvedeno není. Možnou příčinou mohou být jiné látky vyvolávající hypernatremii, které pacienti rovněž užívali, např. kyselina acetylsalicylová, meloxikam, kyselina tiaprofénová, nebo zvýšené hodnoty sérového  $Na^+$  souvisely se zdravotním stavem pacienta, jak již bylo uvedeno výše.

Z naší studie vyplývá, že poruchy minerálního prostředí organismu není jevem ojedinělým. A protože negativní ovlivnění vnitřního prostředí není dáno jen farmakoterapií, ale i řadou dalších příčin, mělo by být snahou jednotlivé vztahy sledovat a zvolit vždy vhodnou možnost léčby tak, aby organismus pacienta nebyl zbytečně zatěžován.

## 6. Závěr

Z propouštěcích zpráv 214 pacientů jsme zaznamenávali biochemické parametry, které byly naměřeny u pacientů při příjmu. Dále jsme zaznamenali farmakoterapii těchto pacientů, která předcházela přijetí do Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Motole. Pacienti zahrnutí do naší studie byli do VFN přijati v období od 11.4. do 30.8. 2004. Cílem naší práce bylo nalézt statisticky významnou souvislost mezi expozicí léku a poruchou minerálního hospodářství, respektive změnami v sérových hodnotách sodíku, draslíku a chloridů.

Většinu pacientů ve studii tvořily ženy (114 žen oproti 100 mužů). Průměrný věk byl 71,8 let. Průměrný věk žen (74,9 let) byl vyšší než průměrný věk mužů (68,3 let).

Mediány biochemických parametrů zjištěných při přijetí byly: 141,0 mmol/l Na<sup>+</sup>, 4,4 mmol/l K<sup>+</sup> a 105,0 mmol/l Cl<sup>-</sup>.

Nejčastější poruchou biochemických parametrů se ukázaly změny v hodnotách glykémie. 54,6 % pacientů bylo do nemocnice přijato s hyperglykemií. Nejčastější poruchou minerálního hospodářství byla hyperchloremie (29,1 % pacientů), dále pak hyponatremie (20,1 % pacientů) a hypokalemie (12,3 % pacientů). Hypernatremie byla zaznamenána u 8,9 % pacientů, hyperkalemie u 6,1 % pacientů a hypochloremie u 11,3 % pacientů.

Nejčastěji předepisovanými léčivými, které mohou ovlivnit minerální hospodářství organismu (sérové koncentrace Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> a Cl<sup>-</sup>), byly inhibitory ACE, diuretika thiazidová, diuretika kličková, diuretika kalium šetřící, kombinace diuretika kalium šetřícího s diuretikem thiazidovým, nesteroidní antiflogistika, deriváty purinu, inhibitory protonové pumpy a draselné sole.

Klinicky významný vztah jsme vyhodnotili mezi expozicí diuretika kalium šetřícího a hyponatremií ( $\chi^2$  0,011). Statistickou významnost

mezi expozicí léku a hyperkalemií jsme potvrdili u látek ze skupiny inhibitorů ACE ( $\chi^2$  0,025), kalium šetřících diuretik ( $\chi^2$  0,000), nesteroidních antiflogistik ( $\chi^2$  0,042) a draselných solí ( $\chi^2$  0,011). Statisticky významný vztah jsme našli také mezi podáváním draselných solí a hypernatremií ( $\chi^2$  0,030) a dále mezi podáváním kličkových diuretik a hyperkalemií ( $\chi^2$  0,001). Riziko hypernatremie po podávání draselných solí a riziko hyperkalemie po užívání kličkových diuretik však v literatuře uváděno není (SPC, AISLP 2006.1, Micromedex, 2006). Hypernatremie u pacientů užívajících draselné sole mohla být dána užíváním jiných látek vedoucích k hypernatremii nebo nefarmakologickými příčinami, hyperkalemie u pacientů užívajících kličková diuretika mohla být způsobena suplementy draslíku i nefarmakologickými příčinami.

Z našich výsledků vyplývá, že poruchy minerálního hospodářství nejsou ojedinělé. Jsou však dány jen farmakoterapií, ale i zdravotním stavem pacienta, proto při předepisování léku by lékař měl zohlednit všechny faktory ovlivňující minerální hospodářství. Lékaři jsou si při předepisování vědomi zvýšených ztrát draslík při užívání thiazidových a kličkových diuretik, proto často předepisují draselné sole a kalium šetřící diuretika jako suplementa.

## 8. Seznam použité literatury

AISLP, verze 2006.1.

AL-MUFTI, H.I., ARIEFF, A.I.: Captopril-induced hyponatremia with irreversible neurologic damage. *Am J Med* 1985; 79:769-771. Převzato z Micromedexu, 2006.

ALUŠÍK, Š.: *Klinické projevy nežádoucích účinků léků*. Praha: Triton, 2001, str.11. ISBN 80-7254-206-0.

ANON: MEDWATCH. Summary of safety-related drug labeling changes approved by FDA. Available at: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2001/Feb01.htm> (cited 5/17/01), February 2001. Převzato z Micromedexu, 2006.

ANON: Multicenter Diuretic Cooperative Study Group: Multiclinic comparison of amiloride, hydrochlorothiazide, and hydrochlorothiazide plus amiloride in essential hypertension. *Arch Intern Med* 1981b; 141:482-486. Převzato z Micromedexu, 2006.

ARINZON, Z.H., LEHMAN, Y.A.: Cilazapril-induced SIADH (letter). *J Amer Geriatr Soc* 2001; 49:1735. Převzato z Micromedexu, 2006.

BENFIELD, G.F., HAFFNER, C., HARRIS, P., et al: Dilutional hyponatremia masquerading as subarachnoid haemorrhage in patient on hydrochlorothiazide/amiloride/timolol combined drug (letter). *Lancet* 1986; 1:341. Převzato z Micromedexu, 2006.

BERSFORD H.R.: Polydipsia, hydrochlorothiazide, water intoxication. *JAMA* 1970; 214:879. Převzato z Micromedexu, 2006.

BLACK, H.R.: Metabolic considerations in the choice of therapy for the patient with hypertension. *Am Heart J* 1991; 121:707-715. Převzato z Micromedexu, 2006.

BLUM, M., AVIRAM, A.: Ibuprofen-induced hyponatraemia. *Rheumat Rehab* 1980; 19:258-259. Převzato z Micromedexu, 2006.

BURGESS, C., AVSON, M., RAJASINGHAM, S., et al: The extrapulmonary effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:141-147. Převzato z Micromedexu, 2006.

CANOVA, C.R., FISCHLER, M.P., REINHART, W.H.: Effect of low-molecular-weight heparin on serum potassium. *Lancet* 1997; 349:1447-1448. Převzato z Micromedexu, 2006.

CARLSEN, J.E., HANSEN, F.M., JENSEN, H.E.: Efficacy and safety of cilazapril in hypertensive patients with moderate to severe renal impairment. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 6B):79S-82S. Převzato z Micromedexu, 2006.

CASTRILLON, J.L.P., MEDIAVILLA, A., MENDEZ, M.A., et al: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and enalapril. *J Intern Med* 1993; 233:89-91. Převzato z Micromedexu, 2006.

CROZIER, I.G., IKRAM, H., NICHOLLS, G., et al: Acute hemodynamic, hormonal and electrolyte effects of ramipril in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1987; 59:155D-163D. Převzato z Micromedexu, 2006.

DI RENZO, G.C.: Renin activity, aldosterone levels, and urinary sodium & potassium excretion under tocolytic therapy with salbutamol. *Eur J*



Obstet Gynaecol Rep Biol 1982; 13:43-49. Převzato z Micromedexu, 2006.

DONG, X., LEPIK, I.E., WHITE, J., et al: Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. Neurology 2005; 65:1976-1978. Převzato z Micromedexu, 2006.

DUCOBU, J., DUPONT, P.: Hyponatremia induced by glipizide. Therapie 1981; 36:597-598. Převzato z Micromedexu, 2006.

FINDLING, J.W., BECKSTROM, D., RAWSTHRONE, L., et al: Indomethacin-induced hyperkalemia in three patients with gouty arthritis. JAMA 1980; 244:1127. Převzato z Micromedexu, 2006.

GILBERT, M.F.: Management of Essential Hypertension, Futura '78, Mt Kisco, 1978, pp 21-54. Převzato z Micromedexu, 2006.

GILMAN, A.G., RALL, T.W., NIES, A.S., et al (Eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th. Pergamon Press, New York, NY, 1990a. Převzato z Micromedexu, 2006.

GOLDSZER, R.C., COODLEY, E.L., ROSNER, M.J., et al: Hyperkalemia associated with indomethacin. Arch Intern Med 1981; 141:802-804. Převzato z Micromedexu, 2006.

GREENBLAST, D.J., KOCH-WESSER, J.: Adverse reactions to spironolactone: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. JAMA 1973; 225: 40-3 (Pub Med id: 4740303). Převzato z Micromedexu, 2006.

HALL, T.G., KLEIMAN, R.L.: Acid-base disorders In: Young LY & Koda-Kimble MA (Eds): Applied Pharmacokinetics The Clinical Use of Drugs,

4th. Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1988. Převezato z Micromedexu, 2006.

HAMMERMAN, C., ZAIA, W., WU, H.H.: Severe hyponatremia with indomethacin - a more serious toxicity than previously realized?. Dev Pharmacol Ther 1985; 8:260-267. Převezato z Micromedexu, 2006.

HULL, M., KOTTLORS, M., BRAUNE, S.: Prolonged coma caused by low sodium and hypo-osmolality during treatment with citalopram (letter). J Clin Psychopharmacol 2002; 22(3):337-338. Převezato z Micromedexu, 2006.

HUME, A.L., JACK, B.W., LEVINSON, P.: Severe hyponatremia: an association with lisinopril?. DICP 1990; 24:1169-1172. Převezato z Micromedexu, 2006.

JACKSON, D., CARSON, W., MARKOWITZ, J., et al: SIADH associated with fluoxetine and sertraline therapy (letter). Am J Psychiatry 1995; 152:809-810. Převezato z Micromedexu, 2006.

KALFF, R., HOUTKOOPE, M.A., MEYER, J.W.A., et al: Carbamazepine and serum sodium levels. Epilepsia 1984; 25:390-397. Převezato z Micromedexu, 2006.

KATZ, F.H., ECKERT, R.C., GEBOTT, M.D.: Hypokalemia caused by surreptitious self-administration of diuretics. Ann Intern Med 1972; 76:85-90. Převezato z Micromedexu, 2006.

KENNEDY, R.M., EARLY, L.E.: Profound hyponatremia resulting from thiazide-induced decreased urinary diluting capacity in a patient with

primary-induced polydipsia. N Engl J Med 1970; 282:1185. Převzato z Micromedexu, 2006.

KNOCHEL, J.P.: Diuretic-induced hypokalemia. Am J Med 1984; 77:18-27. Převzato z Micromedexu, 2006.

KODA-KIMBLE, M.A., YOUNG, L.L. (Eds): Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs, 5th. Applied Therapeutics, Inc, Vancouver, WA, 1992. Převzato z Micromedexu, 2006.

KOHVAKKA, A., HEINONEN, L., PIETINEN, P., et al: Potassium and magnesium balance in thiazide-treated cardiac patients with special reference to diet. Acta Med Scand 1982; 668(suppl):102-109. Převzato z Micromedexu, 2006.

KOSTIS, J.B., SHELTON, B., GOSELIN, G., et al: Adverse effects of enalapril in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). Am Heart J 1996; 131:350-355. Převzato z Micromedexu, 2006.

KOVÁČ, G., LICHNOVSKÁ, M., HEJDA, M.: Klinická biochemie 2: učebnice pro střední zdravotnické školy. Praha: Avicenum, 1986, str. 92, 101.

KUNG, M., CROLEY, S.W., Phillips, B.A.: Systemic cardiovascular and metabolic effects associated with the inhalation of an increased dose of albuterol: influence of mouth rinsing and gargling. Chest 1987; 91:382-387. Převzato z Micromedexu, 2006.

KUNG, M.: Parenteral adrenergic bronchodilators and potassium. Chest 1986; 89:322-323. Převzato z Micromedexu, 2006.

LAHR, M.B.: Hyponatremia during carbamazepine therapy. Clin Pharmacol Ther 1985; 37:693-696. Převzato z Micromedexu, 2006.

LEVINE, S., McMANUS B.M., Blackbourne BD, et al: Fatal water intoxication, schizophrenia, and diuretic therapy for systemic hypertension. *Am J Med* 1987; 82:153-155. Převzato z Micromedexu, 2006.

LUBOSHITZKY, R., TAL-OR, Z., BARZILAI, D.: Chlorthalidone-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J Clin Pharmacol* 1978; 18:336-339.

MACTIER, R.A. & KHANNA, R.: Hyperkalemia induced by indomethacin and naproxen and reversed by fludrocortisone. *South Med J* 1988; 81:799-801. Převzato z Micromedexu, 2006.

MAREK, J.: Farmakoterapie vnitřních nemocí. Praha: Grada, 1998, str. 52, 101-105, 432-433. ISBN 80-7169-499-1.

MASOPUST, J.: Klinická biochemie: požadování a hodnocení biochemických vyšetření. Praha: Karolinum, 1998, str. 731-758. ISBN 80-7184-649-X.

MATHEWS, A., BAILLIE, F.R.: Acute renal failure and hyperkalaemia associated with triamterene and indomethacin. *Vet Hum Toxicol* 1986; 28:224-225. Převzato z Micromedexu, 2006.

McCLURE, R.J., PRASAD, V.K., BROCKLEBANK, J.T.: Treatment of hyperkalemia using intravenous and nebulised salbutamol. *Arch Dis Child* 1994; 70:126-128. Převzato z Micromedexu, 2006.

McINNES, G.T., SHELTON, J.R., HARRISON, I.R., et al: Diuretic induced hypokalaemia: relationship to dosage interval and plasma aldosterone. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14:449-452. Převzato z Micromedexu, 2006.

McKENNEY, J.M., GOODMAN, R.P., WRIGHT, J.T., et al: The effect of low-dose hydrochlorothiazide on blood pressure, serum potassium, and lipoproteins. *Pharmacotherapy* 1986; 6:179-184. Převzato z Micromedexu, 2006.

MEDWATCH: Summary of safety-related drug labeling changes Approved by FDA. available at: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/feb00.htm>, cited 05/30/00. Převzato z Micromedexu, 2006.

MEIER, D.E., MYERS, W.M., SWENSON, R., et al: Indomethacin-associated hyperkalemia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31:371-373. Převzato z Micromedexu, 2006.

MELVILLE, C., SHAH, A., MATTHEW, D., et al: Electrolyte disturbance with omeprazole therapy. *Eur J Pediatr* 1994; 153:49-51. Převzato z Micromedexu, 2006.

MICROMEDEX, 2006.

MONTOLIU, J.: Hypokalemia (letter). *N Engl J Med* 1984; 310:1329. Převzato z Micromedexu, 2006.

MOUSSA, N.A., OSMAN, A.R., & YAHYA, T.M.: Acute hyponatremic encephalopathy after a cerebrovascular accident. *Am J Med Sci* 1998; 316(1):56-59. Převzato z Micromedexu, 2006.

MULLER, R.J., LANN, H.D.: Thiazide diuretics and polydipsia in schizophrenic patients (letter). *Am J Psychiatry* 1991; 148:390. Převzato z Micromedexu, 2006.

ODEH, M., BENY, A., OLIVEN, A.: Severe symptomatic hyponatremia during citalopram therapy. *Am J Med Sci* 2001; 321(2):159-160. Převzato z Micromedexu, 2006.

O'REILLY, P.H., et al.: Life-threatening hyperkalaemia after bladder decompression for high pressure chronic retention. *Lancet* 1987; ii: 859. (Pub Med id: 2889061). Převzato z Micromedexu, 2006.

PENHALL, R.K., FREWIN, D.B.: Plasma potassium levels in hypertensive patients receiving fixed-combination diuretic therapy. *Med J Aust* 1980; 1:376-378. Převzato z Micromedexu, 2006.

PETERSSON, I., NILSSON, G., HANSSON, B.G., et al: Water intoxication associated with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Acta Med Scand* 1987; 221:221-223. Převzato z Micromedexu, 2006.

PONGPAEW, C., et al.: Hypercalemic cardiac arrhythmia secondary to spironolacton. *Chest* 1973;63: 1023-5 (Pub Med id: 4711847). Převzato z Micromedexu, 2006.

PRIGOGINE, T., FUTERAL, B., KRAYTMAN, M.: Acute hemorrhagic-pancreatitis associated with chlorthalidone therapy. *Acta Clinica Belgica* 1978; 33(4):272. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRIOR, J.G., COCHRANE, G.M., RAPER, S.M., et al: Self-poisoning with oral salbutamol. *Br Med J* 1981; 282:1932. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Accupril(R), quinapril. Parke-Davis, Morris Plains, NJ, USA, 1999. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Altace(R), ramipril. Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TN, 2000b. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Amaryl(R), glimepiride. Hoechst Marion Roussel Pharmaceuticals, Kansas City, MO, USA, 1999b. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Cozaar(R) , Losartan potassium tablets. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, 2005. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Hyzaar(R), losartan and hydrochlorothiazide. Merck & Co, Inc, West Point, PA, 99. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Indocin(R), indomethacin. Merck & Co., Inc., West Point, PA, 1999. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Inhibace(R), cilazapril. Hoffman-LaRoche Ltd, Mississauga, Ontario, Canada, 1997a. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Mavik(R), trandolapril. Knoll Pharmaceutical Co, Mount Olive, NJ, 1997. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Midamor(R), amiloride HCl. Merck & Co., Inc., West Point, PA, 96a. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Moduretic(R), amiloride HCl and hydrochlorothiazide. Merck & Co, Inc, West Point, PA, 98a. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Monopril(R), fosinopril sodium tablets. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 2003. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Prilosec(R), omeprazole delayed-release capsules. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2001a. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: PRINIVIL(R) oral tablets, lisinopril oral tablets. Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ, 2006. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Symbicort(R) inhalation aerosol, budesonide, formoterol fumarate dihydrate inhalation aerosol. AstraZeneca, LP, Wilmington, DE, 2006. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Thalitone(R), chlorthalidone tablets. Physicians' Desk Reference (electronic version), Micromedex, Inc, Englewood, CO, 97. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Topamax(R) Tablets, Topamax(R) Sprinkle Capsules, topiramate tablets, capsules, sprinkle capsules. Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc, Raritan, NJ, 2004. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Vaseretic(R), enalapril maleate-hydrochlorothiazide tablets. Biovail Pharmaceuticals, Morrisville, NC, 2002a. Převzato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Vasotec(R), enalapril maleate. Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ, 2000. Převzato z Micromedexu, 2006.

RAM, C.V.S., GARRETT, B.N., KAPLAN, N.M.: Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment hypertension: effects of potassium wastage and blood pressure control. Arch Intern Med 1981a; 141:1015-1019. Převzato z Micromedexu, 2006.



SANCHEZ, R.A., TRABALLI, C.A., MARCO, E.J., et al: Long-term evaluation of cilazapril in severe hypertension. Am J Med 1989; 87(Suppl 6B):56S-60S. Převzato z Micromedexu, 2006.

SANTONI, J.P., RICHARD, C., POUYOLLON, F., et al: Tolerance and safety of perindopril. Clin Exp Hypertens - Theory Pract 1989; A11(suppl 2):605-617. Převzato z Micromedexu, 2006.

SAUNDERS, W.B.: Fluid, elektrolyte and acid-base physiology: a problem-based approach. Philadelphia, 1994, str. 255,323. ISBN 0-7210-5155-0.

SHERLOCK, S., SENEWIRATNE, B., SCOTT, A., et al: Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. Lancet 1966; 1:1049-1052. Převzato z Micromedexu, 2006.

SCHÚCK, O.: Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi. Praha: Grada, 2000. ISBN 80-247-9020-3.

SIEGEL, D., HULLEY, S.B., BLACK, D.M., et al: Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive men. JAMA 1992; 267:1083-1089. Převzato z Micromedexu, 2006.

SILBERNAGL, S., LANG F.: Atlas patofyziologie člověka. Praha: Grada, 2001, str. 84-88, 96-98. ISBN 80-7169-968-3.

SMITH, S.K., THOMPSON, D.: The effects of IV salbutamol upon plasma and urinary potassium during premature labor. Br J Obstet Gynecol 1977; 84:344-347. Převzato z Micromedexu, 2006.

SMITH, S.R.: Inhaled bronchodilators and hypokalemia. *Lancet* 1983; 2:218. Převzato z Micromedexu, 2006.

SONNENBLICK, M., FRIEDLANDER, Y., ROSIN, A.J.: Diuretic-induced severe hyponatremia: review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103:601-606. Převzato z Micromedexu, 2006.

STRYKERS, P.H., STERN, R.S., MORSE, B.M.: Hyponatremia induced by a combination of amiloride and hydrochlorothiazide. *JAMA* 1984; 252:389. Převzato z Micromedexu, 2006.

SUMIYE, L., VIVAIN, A.S., FRISOF, K.B., et al: Potassium loss associated with hydrochlorothiazide versus chlorthalidone. *Clin Ther* 1981; 4:308-320. Převzato z Micromedexu, 2006.

SUNDERRAJAN, E.V.: Oral beta-2 agonists do not produce hypokalemia in patients with stable COPD. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(suppl):A69. Převzato z Micromedexu, 2006.

SWAINSON, C.P., WALKER, R.J., BAILEY, R.R.: Effects of cilazapril on renal function and hormones in hypertensive patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 6B):83S-87S. Převzato z Micromedexu, 2006.

THOMAS, D.J., GILL, B., BROWN, P., et al: Salbutamol-induced diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 1977; 2:438. Převzato z Micromedexu, 2006.

TOTO, R., SHULTZ, P., RAIJ, L., et al: Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. *Hypertension* 1998; 31:684-691. Převzato z Micromedexu, 2006.

UDESUE, E.O., HARROLD, B.P.: Hyperkalaemic paralysis due to spironolacton. Postgrad Med J 1980; 56: 254-5. (Pub Med id: 7433326).  
Převzato z Micromedexu, 2006.

VÁCHA, J.: Pathologická fyziologie. Brno: Masarykova univerzita, 1994,  
str. 190, 221-227. ISBN 80-210-0979-9.

VOKURKA, M., HUGO, J.: Praktický slovník medicíny. Praha: Maxdorf,  
2000, str. 114, 227. ISBN 80-85912-38-4.

WIGGAM, M.I., BERINGER, T.R.O.: Effect of low-molecular-weight heparin on serum concentrations of potassium. Lancet 1997; 350:292-293. Převzato z Micromedexu, 2006.

WRITER, S.T., STEVENS, D.L., STARKEBAUM, G.: Chlorthalidone-associated neutropenia. West J Med 1982; 136:59-61. Převzato z Micromedexu, 2006.

ZALIN, A.M., HUTCHINSON, C.E., JONG, M., et al: Hyponatraemia during treatment with chlorpropamide and moduretic (amiloride plus hydrochlorothiazide). Br Med J 1984; 289:659-660. Převzato z Micromedexu, 2006.

ZANCHETTI, A., DESCHE, P.: Perindopril: first-line treatment for hypertension. Clin Exp Hypertens - Theory Pract 1989; A11(suppl 2):555-573. Převzato z Micromedexu, 2006.

## 9. Souhrn

### **Analýza vlivu farmakoterpie na některé parametry vnitřního prostředí**

**Student: Matysová J.**

**Vedoucí diplomové práce: Vlček J.**

**Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Česká republika**

**Úvod:** Poruchy minerálního hospodářství jsou častým jevem vyskytujícím se u pacientů. Mohou být zapříčiněny farmakoterapií, ale i jinými faktory souvisejícími se zdravotním stavem pacienta.

**Cíl:** Posoudit klinickou významnost vlivu farmakoterapie na minerální hospodářství organismu.

**Metodika:** Z propouštěcích zpráv 214 pacientů (114 žen a 100 mužů, průměrný věk 71,8 let) byly zaznamenány biochemické parametry naměřené při přijetí a farmakoterapie užívaná pacienty před přijetím do nemocnice. Klinická významnost byla hodnocena na základě Pearsova chí-kvadrátu ( $\chi^2$ ) a pomocí výpočtu poměru šancí (OR) a 95ti % konfidenčního intervalu (CI 95%).

**Výsledky:** Mediány biochemických parametrů zjištěných při přijetí byly: 141,0 mmol/l  $\text{Na}^+$ , 4,4 mmol/l  $\text{K}^+$  a 105,0 mmol/l  $\text{Cl}^-$ . Nejčastější poruchou minerálního hospodářství byla hyperchloremie (29,1 %

pacientů), dále pak hyponatremie (20,1 % pacientů) a hypokalemie (12,3 % pacientů). Hypernatremie byla zaznamenána u 8,9 % pacientů, hyperkalemie u 6,1 % pacientů a hypochloremie u 11,3 % pacientů. Klinicky významný vztah byl vyhodnocen mezi expozicí diuretika kalium šetřícího a hyponatremií ( $\chi^2$  0,011). Statistickou významnost mezi expozicí léku a hyperkalemií byla potvrzena u látek ze skupiny inhibitorů ACE ( $\chi^2$  0,025), kalium šetřících diuretik ( $\chi^2$  0,000), nesteroidních antiflogistik ( $\chi^2$  0,042) a draselných solí ( $\chi^2$  0,011). Asociace byla také nalezena mezi podáváním draselných solí a hypernatremií ( $\chi^2$  0,030) a dále mezi podáváním klíčkových diuretik a hyperkalemií ( $\chi^2$  0,001). Tato rizika však u daných látek v literatuře uváděna nejsou (SPC, AISLP 2006.1, Micromedex, 2006).

**Závěr:** U řady pacientů byly naměřeny nefyziologické hodnoty biochemických parametrů. Lékaři často při předepisování diuretik předpokládají jejich kalium depleční efekt a současně předepisují suplementa draslíku, v mnoha případech ale neúčelně.

## 10. Summary

### **Analysis of influence of pharmacotherapy on some internal environment parameters**

**Student: Matysová J.**

**Tutor: Vlček J.**

**Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague, Czech Republic**

**Background:** Electrolyte disturbance are frequent effects affected at patients. They could be evoked by the pharmacotherapy, but also by other factors connected with a patients health state.

**Aim:** Consider the clinical significancy of effect of pharmacotherapy on electrolyte management of organism.

**Methods:** From dismissory reports of 214 patients (114 women and 100 men, mean age 71,8 years) was noted biochemical parameters measured at entrance and pharmacotherapy used by patiens before entrance into a hospital. Clinical significance was valuated on the basis of Pearson Chi-Square ( $\chi^2$ ) and through the use of calculation of odds ratio (OR) and 95% confidence interval.

**Conclusions:** Medians of biochemical parameters determined at entrance was: 141,0 mmol/l Na<sup>+</sup>, 4,4 mmol/l K<sup>+</sup> a 105,0 mmol/l Cl<sup>-</sup>. The most frequent electrolyte disturbance was hyperchloremia (29,1% of patients), further then hyponatremia (20,1% of patients) and hypokalemia (12,3% of patients). Hypernatremia was noted at 8,9% of patients, hyperkalemia at 6,1% of patients and hypochloremia at 11,3% of patients. Clinically significant relation was analysed between exposure to potassium-sparing diuretics and hyponatremia ( $\chi^2$  0,011). Statistical significance between medicine exposure and hyperkalemia was confirmed at substances from the group of inhibitors ACE ( $\chi^2$  0,025), potassium-sparing diuretics ( $\chi^2$  0,000), non-steroids antiinflammatory ( $\chi^2$  0,042) and potassium salts ( $\chi^2$  0,011). Association was also discovered between dosing of potassium salts and hypernatremia ( $\chi^2$  0,030) and further between dosing of loop diuretics and hyperkalemia ( $\chi^2$  0,001). However these risks at quoted substances are not presented at literature (SPC, AISLP 2006.1, Micromedex, 2006).

**Result:** Non-physiology values of biochemical parameters was measured at many patients. Doctors, when prescribing diuretics, often expect their potassium depletion effect, and simultaneously prescribe the supplements of potassium, but in many cases inappropriately.