

Z ZDRAVILI POVZROČENE ELEKTROLITSKE MOTNJE

DRUG-INDUCED ELECTROLYTE DISORDERS

AVTORICA / AUTHOR:

Ana Dovč, dr. med., spec.^{1, 2}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ana.dovc@kcclj.si



1 UVOD

Homeostaza elektrolitov je ključna za primerno delovanje tkiv, predvsem živčno-mišičnega sistema, kislinsko-baznega ravnovesja, ravnovesja tekočin in celičnega signaliziranja. Motnje v elektrolitskem ravnovesju se praviloma kažejo z mišično oslabelelostjo, spremembami stanja zavesti, motnjami srčnega ritma ali dihalno odpovedjo (1). Številna pogosto predpisana zdravila lahko povzročijo elektrolitske motnje bodisi neposredno, ali pa s spremembo ledvičnega delovanja, izgub iz prebavil ali hormonskega ravnovesja.

POVZETEK

Zdravila so pogost vzrok za nastanek elektrolitskih motenj. Pogosto se pojavijo v kombinaciji z drugimi dejavniki, kot so nezadosten vnos, povečane ledvične izgube ali izgube iz prebavil. Večina elektrolitskih motenj se kaže z mišično oslabelelostjo, nevrološko simptomatiko ali motnjami srčnega ritma. Glede na obseg motnje, hitrost nastanka in simptome se odločimo o načinu zdravljenja, velikokrat zadošča že ukinitvev zdravila. V prispevku obravnavamo hiperkalemijo, hipokalemijo, hiponatremijo, hipernatremijo, hipokalcemijo, hiperkalcemijo, hipofosfatemijo in hipomagnezemijo v povezavi z zdravili. Med njimi je najpomembnejše pravočasno ugotoviti in ustrezno obravnavati hiperkalemijo, ki lahko tudi v odsotnosti simptomov povzroči življenje ogrožajoče motnje srčnega ritma.

KLJUČNE BESEDE:

hiperkalemija, hipokalcemija, hipokalemija, hiponatremija, hipomagnezemija

ABSTRACT

Medications are a common cause of electrolyte disorders, usually occurring in combination with other factors, such as inadequate intake, increased renal or gastrointestinal losses. Electrolyte disorders most often present with muscle weakness, neurological symptoms or arrhythmias. The severity of disorder, rate of onset and clinical presentation will dictate appropriate management; often discontinuation of the culprit drug will suffice. We discuss drug induced hyperkalemia, hypokalemia, hyponatremia, hypernatremia, hypocalcemia, hypercalcemia, hypophosphatemia, and hypomagnesemia. Among them, the most important is timely identification and management of hyperkalemia, which can cause life-threatening cardiac arrhythmias even in the absence of symptoms.

KEY WORDS:

hyperkalemia, hypocalcemia, hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia

Nizozemska presečna študija je pokazala, da ima kar 15 % splošnega prebivalstva, starejšega od 55 let, vsaj eno elektrolitsko motnjo; prisotnost elektrolitske motnje pa je bila v tej študiji povezana z večjo umrljivostjo (2).



Pristop k obravnavi bolnika z ugotovljeno elektrolitsko motnjo je odvisen predvsem od okoliščin, v katerih se s takim bolnikom srečamo. Drugače bomo obravnavali naključno ugotovljeno elektrolitsko motnjo pri sicer brezsimptomnem posamezniku, kot bolnika, ki je zaradi teh simptomov poiskal zdravniško pomoč ali pa je hospitaliziran. Glede na obseg in hitrost nastanka elektrolitske motnje se nato odločimo le za skrbno spremljanje in ukinitvev vzročnega zdravila ali pa dodatne ukrepe zdravljenja elektrolitske motnje (3). Zdravila so pogost vzrok za nastanek elektrolitskih motenj, vendar v večini primerov v kombinaciji z drugimi dejavniki, npr. ledvično okvaro, izgubami iz prebavil ali zmanjšanim peroralnim vnosom. V klinični praksi se elektrolitske motnje pogosto pojavljajo sočasno, pri čemer ni nujno, da bo zdravljenje ene elektrolitske motnje ugodno vplivalo tudi na razrešitev druge (4). Opredelitev vseh možnih vzrokov za navedene elektrolitske motnje in njihova celostna obravnavna presega obseg tega besedila. Prav tako v besedilu nista posebej opisani hiperfosfatemija in hipermažnezemija, ker sta ti motnji v povezavi z zdravili izjemno redki in posledici prekomernega nadomeščanja oz. vnosa (5). Nazadnje omenimo še, da je motnja v ravnovesju klorida, predvsem povišan klorid, običajno odraz motnje v kislin-sko-baznem ravnotežju, kar prav tako presega namen tega prispevka (6).

2 HIPERKALEMIJA

Večina (97–98 %) kalija se nahaja znotraj celic, natrij-kalijeva črpalka pa skrbi za hitro izmenjavo kalija med celicami in zunajceličnim prostorom, zato je njegova serumska koncentracija slab pokazatelj celotne količine tega elementa v telesu. Ob povečanem vnosu (s hrano, infuzijami ali drugimi zdravili) se kalij, ki se v črevesju absorbira v kri, naglo porazdeli po tkivih, kar prepreči nevarne poraste serumske koncentracije. Vstop kalija v celice se zmanjša ob acidozi, ko je v krvi povišana koncentracija vodikovih ionov, in poveča ob porastu insulina ali kateholaminov, kar izkoriščamo tudi pri zdravljenju hiperkalemije (7).

Hiperkalemijo največkrat opredelimo kot serumsko koncentracijo kalija $> 5,5$ mmol/l, vendar se zgornja meja referenčnega območja med laboratoriji lahko razlikuje. Stopnjo hiperkalemije glede na serumsko koncentracijo kalija delimo na blago (5,5–6,0 mmol/l), zmerno (6,0–6,5 mmol/l) ali hudo ($> 6,5$ mmol/l) (8). Kaže se z mišično oslabelostjo in paralizo,

palpitacijami in s tipičnimi spremembami EKG. Huda hiperkalemija pa lahko tudi v odsotnosti simptomov privede do življenje ogrožajočih motenj srčnega ritma, zato sta od vseh elektrolitskih motenj pravočasna prepoznavna in začetek ustreznega zdravljenja hiperkalemije najpomembnejša (8). Priporočeni dnevni vnos kalija je > 90 mmol ($> 3,5$ g) (9). V stanju ravnovesja se približno 90 % zaužitega kalija izloči preko ledvic; le pri napredovali ledvični okvari to vlogo delno prevzame črevesje (10). Glavni hormon, odgovoren za homeostazo kalija, je aldosteron. Ob večjem vnosu kalija se preko porasta aldosterona poveča tubulno izločanje kalija, kar pri posameznikih z ohranjenim ledvičnim delovanjem prepreči nastanek hiperkalemije tudi ob vnosih, ki so petkrat večji od povprečnega dnevnega vnosa (11). Kronična ledvična bolezen (KLB) je najpomembnejši dejavnik tveganja za hiperkalemijo, pogostost te elektrolitske motnje pa narašča s stopnjo ledvične okvare: pri polovici bolnikov s KLB 5. stopnje (ocenjena glomerulna filtracija (oGF) < 15 ml/min/1,73 m²) beležimo vsaj eno epizodo hiperkalemije, ki je tudi pogost zaplet akutne ledvične okvare. Pri predpisovanju zdravil, ki vplivajo na presnovo kalija, je zato priporočljivo redno spremljanje serumske koncentracije kalija in stopnje ledvičnega delovanja, predvsem pri posameznikih, ki imajo večje tveganje za KLB, npr. dolgoletna arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, srčno popuščanje in starost nad 65 let (12).

Hiperkalemijo pogosto povzročajo zdravila, ki jih sicer uporabljamo za optimalno podporno zdravljenje KLB in srčnega popuščanja. Zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS), kamor štejemo zaviralce angiotenzinske konvertaze in zaviralce angiotenzinskih receptorjev II, preko zavore aldosterona zmanjšajo izločanje kalija preko ledvic. Uporaba teh zdravil pri bolnikih s KLB za sedemkrat poveča tveganje za nastanek hiperkalemije v primerjavi z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (12). Hiperkalemijo po enakem mehanizmu povzročajo tudi antagonisti aldosteronskih receptorjev, to so spironolakton, eplerenon in novejši nesteroidni antagonist finerenon (13). Ukinitvev zaviralcev RAAS in antagonistov aldosteronskih receptorjev je nezaželen ukrep v sklopu zdravljenja hiperkalemije, ker je povezana z večjo umrljivostjo (14). Pri bolnikih, ki so nagnjeni k hiperkalemiji, si zato pomagamo s konzervativnimi ukrepi: optimizacijo odmerka diuretikov zanke, korekcijo presnovne acidoze in – kadar hiperkalemija vztraja – uvedbo vezalcev kalija v črevesju (15). Omejitev vnosa kalija s prehrano je kompleksnejši ukrep, ki ga praviloma uporabljamo v kombinaciji s celostnim prehranskim svetovanjem v izogib beljakovinski-kalorični podhranjenosti (16).

Pogost dejavnik tveganja za hiperkalemijo je tudi sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na metabolizem kalija, vendar samostojno le redko povzročajo to elektrolitsko motnjo. To so predvsem nesteroidni antirevmatiki, ki lahko zaradi vpliva na prekrvitev ledvic preko prostaglandinov povzročijo akutno ledvično okvaro in posledično hiperkalemijo. Antibiotik trimetoprim neposredno zavira izločanje kalija v tubulih (17). Nekatera zdravila lahko povzročijo hiperkalemijo, ker vsebujejo pomembno količino kalija, npr. zdravila s citratom, ki jih uporabljamo za preprečevanje ledvičnih kamnov: ena tableta zdravila Kalinor® vsebuje 40 mmol kalija v obliki kalijevega citrata, običajni dnevni odmerek zdravila Uralyt-U® pa 44 mmol kalija v obliki kalijevega natrijevega hidrogencitrata. Med zdravila, ki lahko povzročajo hiperkalemijo, sodijo še heparin, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, digoksin in kalcinevinski zaviralci (ciklosporin, takrolimus), vendar je obseg tveganja za hiperkalemijo ob zdravljenju s temi zdravili slabše opredeljen.

3 HIPOKALEMIJA

Če je hiperkalemija motnja prekomernega vnosa ali okrnjenega izločanja kalija, je hipokalemija posledica ravno obratnih procesov – prevelikih izgub preko prebavnega trakta ali ledvic v kombinaciji s (sorazmerno) premajhnim vnosom. Spodnja meja referenčnega območja se razlikuje med različnimi laboratoriji, vendar običajno smatramo za hipokalemijo serumsko koncentracijo kalija $< 3,8$ mmol/l. Hipokalemija se lahko kaže z nespecifičnimi znaki, kot so mišična oslabelost, utrujenost ali zaprtje, pri hujših oblikah – kar običajno opredelimo kot serumsko koncentracijo kalija $< 2,5$ mmol/l – pa z mišičnimi krči, paralizo ali motnjami srčnega ritma. S sečem se dnevno izgubi 25–30 mmol kalija, ob hipokalemiji ali zmanjšanemu vnosu pa se tubulna resorpcija poveča, kar omogoči zmanjšanje koncentracije kalija v urinu tudi pod 10 mmol/l (10). Povprečni dnevni vnos kalija v zahodnjaški prehrani je sicer le približno 50–60 mmol, kar je manj kot priporočeni dnevni vnos > 90 mmol, zato lahko že blažja motnja v tubulni resorpciji kalija povzroči hipokalemijo (18).

Najpogostejši vzrok za hipokalemijo med zdravili so diuretiki, ki povzročijo do 60 % primerov hipokalemije v splošni populaciji. Povzročijo jo lahko tako tiazidni in tiazidom podobni diuretiki, kot tudi diuretiki zanke in ace-

tazolamid (2). Med diuretiki le t. i. diuretiki, ki varčujejo s kalijem – spironolakton, amilorid in triamteren – ne povzročajo hipokalemije. Kortikosteroidi, še zlasti v visokih odmerkih pri sistemskega zdravljenju, zaradi mineralokortikoidne aktivnosti prav tako povečajo ledvične izgube kalija.

Občasno ugotavljamo hipokalemijo kot posledico zlorabe oz. neustrezne rabe odvajal. Vsebnost kalija v blatu je sicer praviloma majhna, vendar so celokupne izgube lahko klinično pomembne pri obilnem odvajanju. Dodaten dejavnik tveganja za hipokalemijo ob driski je nastanek hiperkloremične metabolne acidoze ob izgubi bikarbonata z blatom, kar zmanjšuje kapaciteto za tubulno resorpcijo kalija. Prehodno hipokalemijo lahko povzročijo tudi hiperadrenergična stanja, vključno z intenzivnim zdravljenjem z inhalacijskimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta ali prejetjem teofilina. Pomemben vzrok za hipokalemijo so tudi zaviralci protonске črpalke, ki primarno povzročajo hipomagnezemijo. Pomanjkanje magnezija onemogoča, da se kalijevi kanalčki v ledvični sredici zaprejo, kar preprečuje kompenzatorno zmanjšanje koncentracije kalija v seču. Hipokalemija je v teh primerih odporna na zdravljenje, dokler ne nadomestimo tudi magnezija (19).

4 HIPONATREMIJA

Natrij je s fiziološko serumsko koncentracijo 135–145 mmol/l najbolj zastopan kation v krvi in skupaj s pripadajočimi anioni predstavlja 90 % osmotske aktivnosti topljencev v krvi, medtem ko je znotrajcelična koncentracija natrija le okrog 15 mmol/l. To razliko v koncentraciji natrija med znotrajceličnim in zunajceličnim prostorom vzdržuje natrij-kalijeva črpalka, medtem ko molekule vode v večini tkiv prosto prehajajo preko celične membrane. Zmanjšanje serumske osmolalnosti, ki jo določa predvsem serumsko koncentracija natrija, povzroči povečan prehod vode v celice in celično nabrekanje – najočitnejši je ta proces v osrednjem živčevju, kjer tovrstno neravnovesje topljencev povzroči možganski edem (20).

Hiponatremija je najpogostejša elektrolitska motnja, ki se pojavi pri 5–30 % hospitaliziranih bolnikov (21). Pogostejše se pojavi pri starostnikih in bolnikih v enotah intenzivne terapije ter je pomemben napovedni dejavnik povečane umrljivosti (22). Blaga hiponatremija, ki jo opredelimo kot serumsko koncentracijo natrija 130–135 mmol/l, je običajno brezsimptomna. Ob nižji serumski koncentraciji natrija se

lahko pojavijo nespecifični in blagi simptomi, kot so počasnost, utrujenost, vrtoglavica, slabost, zmedenost, pozabljivost in motnje ravnotežja. Huda hiponatremija s serumsko koncentracijo natrija $< 120\text{--}125\text{ mmol/l}$ pa se lahko kaže z motnjo zavesti, epileptičnim napadom ali dihalno odpovedjo in je torej življenje ogrožajoče stanje, še zlasti, kadar nastane akutno. Enako nevarna je prehitra korekcija hiponatremije, ki se lahko zaplete s centralno pontino mielinolizo – nevrološkim zapletom, ki lahko povzroči trajno paralizo ali smrt (23).

Ravnovesje vode v telesu uravnava hipofiza z nastankom občutka žeje in izločanjem antidiuretičnega hormona (ADH). Kadar je serum hiperosmolalen, ADH z delovanjem na ledvične tubule poveča resorpcijo vode. Drug pomemben dražljaj za izločanje ADH je hemodinamski – ob aktivaciji RAAS ob zmanjšanem znotrajžilnem volumnu ali znižanem krvnem tlaku. V tej situaciji povečana resorpcija proste vode sicer lahko povzroči dilucijsko hiponatremijo, ker je vzdrževanje primernega efektivnega cirkulirajočega volumna za organizem pomembnejše kot vzdrževanje fiziološke osmolalnosti (21).

Kadar se ADH izloča neustrezno, torej ob primerni serumski osmolalnosti in hemodinamskem stanju, to poimenujemo sindrom neustrezne antidiureze (SIAD). Ker je v tem stanju izločanje ADH prekomerno, povečana resorpcija vode v tubulih vodi v prebitek proste vode v telesu. Številni dražljaji lahko povzročijo neustrezno izločanje ADH, vključno z rakavimi boleznimi, obolenji osrednjega živčevja, fizičnim naporom, slabostjo in pooperativnim stresom. Glede na podatke iz opazovalnih študij je SIAD v približno eni petini primerov povezan z zdravili (20).

V literaturi je opisana povezava hiponatremije že z več sto različnimi zdravili. Najpogostejše jo v splošni populaciji povzročijo tiazidni diuretiki, pri katerih točen mehanizem nastanka hiponatremije ni znan, so pa pogostejše temu neželenemu učinku podvrženi starejši, še zlasti starejše ženske. Dolgoročno je najpomembnejši ukrep pri zdravljenju hiponatremije v povezavi s tiazidnimi in tiazidom podobnimi diuretiki prekinitve jemanja vzročnega zdravila. Ob ponovni izpostavitvi lahko že zgolj en odmerek povzroči ponovno hudo hiponatremijo (24).

Druga zdravila lahko povzročijo hiponatremijo po več različnih mehanizmi:

- Spodbujanje izločanje ADH iz hipofize oz. SIAD. Po tem mehanizmu hiponatremijo povzročajo predvsem psihotropna zdravila, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina, selektivni zaviralci privzema noradrenalina, zaviralci monoaminooksidaze, triciklični antidepresivi in nekateri antipsihotiki. Hiponatremija se razvije pri 0,5–32 % bol-

nikov, ki jemljejo ta zdravila, običajno v nekaj tednih po pričetku zdravljenja (20). Prav tako lahko po tem mehanizmu hiponatremijo povzročijo opiodi. Poseben primer je tramadol, ker je šibek opiod, hkrati pa deluje tudi kot selektivni zaviralec privzema noradrenalina (25). Nekatera antineoplastična zdravila, npr. vinkristin, derivati platine in ciklofosfamid, lahko povzročijo SIAD z neposrednim nevrotoksičnim učinkom na hipofizo, lahko v kombinaciji z akutno ledvično okvaro in posledično hipervolemijo. Poleg tega je pogost neželeni učinek antineoplastičnih zdravil slabost oz. bruhanje, ki je močan dražljaj za izločanje ADH (26).

- Povečanje učinka ADH v ledvičnih tubulih. Predstavniki te skupine so nesteroidni antirevmatiki, ki povzročijo hiponatremijo z zaviranjem nastanka prostaglandinov, ki so sicer običajno vpleteni v regulacijo učinka ADH na tubule. Nesteroidni antirevmatiki sami po sebi sicer redko povzročajo hiponatremijo, vendar povečajo tveganje za njen nastanek v kombinaciji z drugimi zdravili ali dražljaji, ki prav tako sprožijo hiponatremijo (27).
- Ponastavljen osmostat. Ta mehanizem je bil opisan kot neželeni učinek zdravljenja s karbamazepinom in selektivnimi zaviralci privzema noradrenalina (28, 29).

Nekatera zdravila lahko povzročijo psevdohiponatremijo; torej lažno ugotovitev znižane serumске koncentracije natrija pri standardnih laboratorijskih preiskavah. Tak učinek imajo hipertonične raztopine, kot so intravenski imunoglobulini, popolna parenteralna prehrana in manitol. V takih primerih lahko hiponatremijo ovrzemo z določitvijo osmolalnosti seruma, ki je ob zdravljenju s hipertoničnimi raztopinami v referenčnem območju, pri pravi hiponatremiji pa znižana, ali z določitvijo koncentracije natrija v polni krvi s katerim od testov ob preiskovancu (angl. *point-of-care testing*, POCT) (30).

5 HIPERNATREMIIJA

Hipernatremija je opredeljena kot koncentracija serumskega natrija nad 145 mmol/l , huda hipernatremija pa nad 155 mmol/l . Tako kot hiponatremija, je tudi hipernatremija redko motnja presežka natrija, ampak skoraj izključno problem celokupnega pomanjkanja vode v telesu. Odziv na naraščajočo osmolalnost seruma je povečano izločanje ADH, ki spodbudi resorpcijo vode v tubulih in izločanje bolj koncentriranega seča. Teoretičen limit koncentracije seča je 1200 mOsm/l , kar predstavlja ob običajnem vnosu

in izločanju obligatnih topljencev minimalno dnevno izločanje seča približno pol litra. Koncentracijska sposobnost ledvic je zmanjšana pri ledvični okvari ali ob nefrogenem diabetesu insipidusu, pri katerem je količina izločenega urina lahko tudi do 10–15 l/dan. Hipernatremija se pojavi, kadar je vsota vnosa vode in endogenega nastanka vode ob metabolizmu manjša kot izgube vode z maksimalno koncentriranim urinom, preko prebavil ter preko kože in dihal (21).

Ker se hkrati z naraščajočo serumsko osmolalnostjo aktivira močan občutek žeje, povečana izguba tekočin praviloma ne vodi v hipernatremijo; vsaj ne pri posameznikih, ki so pri zavesti in so si zmožni sami postreči z vodo. Hipernatremija je tako težava zelo mladih, zelo starih ali zelo krhkih bolnikov (31). Pogosta je v enotah intenzivne terapije in na geriatričnih oddelkih. Veliko redkeje je hipernatremija posledica vnosa hipertoničnih raztopin. Umrljivost pri hospitaliziranem bolniku s hipernatremijo je kar 14-krat višja kot pri bolniku z vrednostmi natrija v referenčnem območju (32). Kot pri hiponatremiji, so tudi simptomi hipernatremije pretežno nevrološki in posledica prehajanja vode iz celic možganov v hipertoničen serum (21).

Diuretiki zanke so med zdravili najpogostejši povzročitelji hipernatremije, ker spodbujajo sorazmerno večje izgube vode kot pa natrija. Blago hipernatremijo občasno ugotavljamo pri bolnikih, ki prejemajo intenzivno diuretično zdravljenje zaradi akutne dekompenzacije srčnega popuščanja. Raba diuretikov je eden izmed dejavnikov, ki privede do hipernatremije pri bolnikih na mehanski ventilaciji in v enotah intenzivne terapije. Zaradi osmotske diureze lahko hipernatremijo povzročajo tudi infuzije hipertoničnih raztopin, npr. manitol, redkeje pa ta nastane zaradi obremenitve z natrijem, primer tega sta infuzija 3% raztopine natrijevega klorida ali 8,4% raztopine natrijevega hidrogenkarbonata (4).

Drug pomemben mehanizem nastanka hipernatremije v povezavi z zdravili je nastanek nefrogenega diabetesa insipidusa. Klasičen predstavnik tega mehanizma je litij, ki pri kar polovici bolnikov povzroči motnjo v koncentriranju seča, ki lahko vztraja tudi po ukinitvi zdravila. Hipernatremija je še posebej pogosta v primerih akutne zastrupitve z litijem (33). Tolvaptan je modernejše zdravilo, ki je registrirano za upočasnevanje napredovanja policistične bolezni ledvic in katerega osnovni mehanizem delovanja je zaviranje ADH. Pričakovani učinek zdravljenja je izločanje večjih količin seča, okrog 6 litrov dnevno, v registracijskih študijah pa se je hipernatremija razvila pri približno 3 % preiskovancev (34). Ravno zaradi nevarnosti hipernatremije zdravila ne smemo predpisati posameznikom, ki žeje ne zaznavajo ali se nanjo ne morejo odzvati (35).

Ker hiperkalcemija in hipokalemija zmanjšata sposobnost ledvic za koncentriranje seča, vsa zdravila, ki povzročajo ti dve elektrolitski motnji, teoretično lahko povzročijo tudi nefrogeni diabetes insipidus in hipernatremijo. Vzrok za hipernatremijo so lahko tudi psihotropna zdravila, če je zaplet zdravljenja s temi zdravili motnja zavesti, zaradi česar posameznik ne reagira na občutek žeje s povečanim vnosom tekočin. Druga zdravila redko povzročajo nefrogeni diabetes insipidus, v zadnjem času so to predvsem protitumorska zdravila (36).

6 HIPOKALCEMIJA

Kalcij in fosfat igrata ključni vlogi v metabolizmu kosti, celičnem signaliziranju, krčenju mišic in energetskem metabolizmu. Njuno ravnovesje uravnavajo tri medsebojno povezane povratne zanke, ki jih regulirajo hormoni parathormon, kalcitriol (aktivna oblika vitamina D) in fibroblastni rastni dejavnik 23 (angl. *fibroblast growth factor 23*, FGF-23). Serumski koncentraciji kalcija in fosfata se vzdržujeta v sorazmerno ozkih območjih s pomočjo uravnavanja absorpcije v črevesju, resorpcije v ledvičnih tubulih in izmenjave teh mineralov v kosteh (37).

Manj kot 1 % kalcija v telesu ni vezanega v kosteh. V krvi se nahaja v obliki ioniziranega kalcija, ki je biološko aktiven in predstavlja približno polovico vsega kalcija v krvi. Poleg tega je kalcij vezan na anione, npr. bikarbonat, laktat, citrat; ali pa na beljakovine, predvsem na albumin. Hipokalcemijo opredelimo kot serumsko koncentracijo kalcija $< 2,1$ mmol/l ali koncentracijo ioniziranega kalcija $< 1,12$ mmol/l. Je sorazmerno pogosta elektrolitska motnja, predvsem pri hospitaliziranih bolnikih in še zlasti v enotah intenzivne terapije, kjer je povezana s povečano umrljivostjo. Neredko hipokalcemijo v tem kontekstu povzroča masivna transfuzija krvnih derivatov, ki vsebujejo sorazmerno visoko količino citrata, ki veže kalcij in zmanjša koncentracijo ioniziranega kalcija, čeprav koncentracija celokupnega kalcija ostaja enaka (38).

V splošni populaciji je najpogostejši vzrok za hipokalcemijo zdravljenje z antiresorptivnimi zdravili v sklopu zdravljenja osteoporoze z bisfosfonati ali denosumabom. Ključna za preprečitev tega zapleta je zapolnitev zalog vitamina D pred pričetkom tovrstnega zdravljenja. Tveganje za hipokalcemijo ob zdravljenju z denosumabom se zlasti poveča pri bolnikih z napredovalo KLB (39). Hipokalcemija je sorazmerno pogosta v sklopu mineralno-kostne bolezni pri

KLB in – v povezavi z zdravili – predvsem pri prekomernem zdravljenju z vezalci fosfata ali kalcimimetiki, torej cinakalcetom ali etelkalcetidom (40).

Zaradi povečanih ledvičnih izgub lahko hipokalcemijo povzročijo diuretiki zanke, derivati platine, aminoglikozidi in amfotericin. Nekateri antiepileptiki pospešujejo katabolizem vitamina D, pomanjkanje slednjega pa povzroči hipokalcemijo. Pomemben vzrok za hipokalcemijo je tudi hipomagnezemija oz. vsa zdravila, ki jo lahko povzročijo. V tem primeru nizek serumski magnezij zmanjša izločanje parathormona iz obščitnic in s tem zmanjša učinek parathormona pri resorpciji kalcija v črevesju in ledvicah (41).

7 HIPERKALCEMIJA

Blago povišana vrednost serumskega kalcija ($> 2,6$ mmol/l) je pogosto brezsimptomna, pri hudi hiperkalcemiji ($> 3,5$ mmol/l) pa se razvije poliurija, polidipsija, akutna ledvična okvara, povečano nastajanje sečnih kamnov, bolečine v kosteh, motnje razpoloženja in bolečine v trebuhu. Zdravila so sicer vzrok za hiperkalcemijo pri manj kot 10 % primerov, med njimi se najpogosteje povezujejo z nastankom hiperkalcemije tiazidni diuretiki. Ta zdravila zaradi svojega diuretičnega učinka povzročijo povečano resorpcijo kalcija v ledvičnih tubulih, hiperkalcemija pa se lahko pojavi tudi po več letih zdravljenja. V približno četrtini primerov imajo bolniki s hiperkalcemijo ob zdravljenju s tiazidnimi diuretiki pridružen primarni hiperparatiroidizem, na katerega moramo pomisliti zlasti, kadar hiperkalcemija ne izžveni po ukinitvi diuretika (42).

V preteklosti je bil pogost vzrok za hiperkalcemijo predvsem v Združenih državah Amerike prekomeren vnos kalcijevega karbonata v kombinaciji s sodo bikarbono za zdravljenje dispepsije, kar je privedlo do hiperkalcemije z metabolno alkalozo, t.i. mlečno-alkalnega sindroma. Odkar poznamo bolj učinkovita zdravila za zdravljenje dispepsije, se je pogostost tega sindroma precej zmanjšala (43). Občasno hiperkalcemijo ugotovimo kot zaplet zdravljenja bolnikov s KLB, ki prejemajo neustrezen odmerik aktivne oblike vitamina D v sklopu zdravljenja sekundarnega hiperparatiroidizma. Redkeje je hiperkalcemija posledica uživanja izjemno velikih, t. i. mega-odmerkov (> 50.000 IU/dan) holkalciferola – bodisi zaradi nepravilnega odmerjanja zdravila ali pa v sklopu komplementarnih metod zdravljenja. V takih primerih je hiperkalcemija precej trdovratna in vztraja še več mesecev po ukinitvi nadomeščanja vitamina D (44).

Hiperkalcemija je tudi eden izmed neželenih učinkov zdravljenja z litijem in se pojavi pri približno 4 % bolnikov, ki prejemajo to zdravilo. Litij deluje na obščitnice in spodbuja izločanje parathormona s posledično povečano resorpcijo kalcija v prebavilih in ledvicah ter sproščanjem kalcija iz skeletnih zalog. Čeprav je porast parathormona pri bolnikih, ki prejemajo litij, povprečno le za 10 %, pa lahko dolgoletno zdravljenje postopno privede do hiperplazije obščitnic, zaradi česar hiperkalcemija vztraja tudi po ukinitvi zdravila. Ob zdravljenju z litijem so zato potrebne redne kontrole serumske koncentracije kalcija in parathormona (45). V literaturi so opisani primeri hiperkalcemije tudi ob intoksikaciji z vitaminom A ter ob zdravljenju z nekaterimi protitumorskimi zdravili, npr. tamoksifenom, ki pa so v klinični praksi izredno redki (46).

8 HIPOFOSFATEMIJA

Z zdravili povezana hipofosfatemija (serumska koncentracija fosfata $< 0,74$ mmol/l) je redka in praviloma blaga. Hudo hipofosfatemijo ($< 0,40$ mmol/l) v povezavi z zdravili običajno ugotavljamo v kombinaciji s kroničnim zmanjšanim vnosom fosfata s hrano, zmanjšano absorpcijo v črevesju ali povečanimi ledvičnimi izgubami (47). Prehodno hipofosfatemijo lahko povzročijo zdravila, ki povečajo prehod fosfata iz zunajceličnega prostora v celice, npr. insulin in agonisti adrenergičnih receptorjev beta. Pogosto se pojavlja tudi kot posledica hipomagnezemije ali hiperkalcemije. Klinično se kaže kot mišična oslabelost, rabdomioliza, parestezije, zmedenost, motnje srčnega ritma in dihalna odpoved (48).

Podobno kot hipokalcemija je tudi hipofosfatemija lahko posledica (prekomernega) diuretičnega zdravljenja. Anti-resorptivna zdravila poleg serumskega kalcija znižajo tudi koncentracijo serumskega fosfata zaradi vezave v kosteh. Prekomerno zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma s fosfatnimi vezalci oz. kalcimimetiki lahko poleg hipokalcemije povzroči tudi hipofosfatemijo. Serumska koncentracija fosfata se prehodno zmanjša tudi po parenteralnem nadomeščanju železa, ker le-ta stimulira izločanje hormona FGF-23, ki v ledvičnih tubulih poveča izločanje fosfata (49). Nazadnje omenimo še hipofosfatemijo po zdravljenju, ki povzročajo tubulno okvaro in hipomagnezemijo, ker je magnezij pomemben za tubulno resorpcijo fosfata in aktivnost parathormona (50).

9 HIPOMAGNEZEMIJA

Hipomagnezemijo običajno opredelimo kot serumsko koncentracijo magnezija $< 0,66$ mmol/l, kaže pa se z mišičnimi krčji in oslabeledostjo, v primeru hude hipomagnezemije $< 0,40$ mmol/l pa tudi z dihalno odpovedjo ali življenje ogrožajočimi motnjami srčnega ritma. Številna zdravila povzročajo hipomagnezemijo bodisi preko povečanih izgub preko ledvic ali pa prebavil (51). Hipomagnezemijo zaradi povečanih izgub preko prebavil lahko v principu povzroči katero koli zdravilo, ki povzroča drisko. Prekomerna raba odvajal lahko povzroči hipomagnezemijo tudi v primeru, ko odvajalo vsebuje magnezij. Pomemben vzrok za hipomagnezemijo zaradi zmanjšane absorpcije magnezija v prebavilih so zaviralci protonske črpalke. Ti sicer redko povzročijo hipomagnezemijo, vendar so zaradi visoke pogostosti predpisovanja teh zdravil na populacijski ravni pogost vzrok za hipomagnezemijo, ki je lahko tudi huda in terja bolnišnično zdravljenje (19). Poleg tega kronična hipomagnezemija prispeva k nastanku hipokalemije, hipokalcemije in hipofosfatemije, ki so odporne na zdravljenje, če hkrati ne zdravimo tudi pomanjkanja magnezija. Zdravila, ki v klinični praksi najpogosteje povzročijo hipomagnezemijo zaradi povečanih ledvičnih izgub, so diuretiki – tako tiazidni, kot diuretiki zanke. Nekatera zdravila imajo toksičen učinek na tubule in poleg akutne ledvične okvare lahko povzročijo tudi hipomagnezemijo: to so nekatera antitumorska zdravila, npr. aminoglikozidi, amfotericin B, pentamidin in foskarnet, ter nekatera protitumorska zdravila, npr. derivati platine, zaviralci tirozin-kinaze in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (50). Zaviralca kalcinevrina ciklosporin in takrolimus dolgotrajno uporabljamo za imunosupresivno zdravljenje, zaviralec kinaze tarče rapamicina pri sesalcih pa kot imunosupresivno ali protitumorsko zdravljenje. Ta skupina zdravil lahko povzroči kronično ledvično okvaro in hipomagnezemijo, izkazuje pa se, da ustrezna korekcija hipomagnezemije vsaj deloma lahko prepreči nastanek ledvične okvare (52).

10 SKLEP

V prispevku smo opisali elektrolitske motnje, ki jih največkrat srečamo v klinični praksi, in navedli zdravila, ki jih najpo-

gosteje povzročajo. Temelj obravnave z zdravili povezanih elektrolitskih motenj je njihovo pravočasno ugotavljanje, predvsem s skrbnim spremljanjem bolnikov, ki jemljejo tovrstna zdravila. Vpliv posameznega zdravila je marsikdaj težko ovrednotiti zaradi možnih interakcij z drugimi zdravili, ki jih bolnik jemlje, in bolezenskimi stanji, zaradi katerih so bila ta zdravila uvedena. Ključno za zmanjševanje pogostosti z zdravili povezanih elektrolitskih motenj je redno preverjanje indikacije za posamezno zdravilo in pravočasna ukinitve, kadar zdravljenje ni več potrebno.

11 LITERATURA

1. Ferreira K. *Electrolyte Disorders: Understanding, Diagnosis, and Management*. J Interv Nephrol. 2024; 7(6), 332-335.
2. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. *Electrolyte Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors*. Am J Med. 2013 Mar;126(3):256-63.
3. Palmer BF. *Approach to Fluid and Electrolyte Disorders and Acid-Base Problems*. Prim Care Clin Off Pract. 2008 June;35(2):195-213.
4. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. *Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit*. Am J Health Syst Pharm. 2005 Aug;62(16):1663-82.
5. Elasy AN, Nafea OE. *Critical Hypermagnesemia in Preeclamptic Women Under a Magnesium Sulfate Regimen: Incidence and Associated Risk Factors*. Biol Trace Elem Res. 2023 Aug;201(8):3670-8.
6. Nagami GT. *Hyperchloremia – Why and how*. Nefrologia. 2016 July;36(4):347-53.
7. Zacchia M, Abategiovanni ML, Stratigis S, Capasso G. *Potassium: From Physiology to Clinical Implications*. Kidney Dis. 2016;2(2):72-9.
8. Palmer BF, Clegg DJ. *Hyperkalemia treatment standard*. Nephrol Dial Transplant. 2024 June 28;39(7):1097-104.
9. Reddin C, Ferguson J, Murphy R, Clarke A, Judge C, Griffith V, et al. *Global mean potassium intake: a systematic review and Bayesian meta-analysis*. Eur J Nutr. 2023 Aug;62(5):2027-37.
10. Palmer BF, Clegg DJ. *Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019*. Am J Kidney Dis. 2019 Nov;74(5):682-95.
11. Hené RJ, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ. *Adaptation to chronic potassium loading in normal man*. Miner Electrolyte Metab. 1986;12(3):165-72.
12. Floege J, Frankel AH, Erickson KF, Rteladze K, Puneekar Y, Mir JN, et al. *The burden of hyperkalaemia in chronic kidney disease: a systematic literature review*. Clin Kidney J. 2025 May;18(5):sfaf127.
13. Kobayashi M, Girerd N, Zannad F. *When to use spironolactone, eplerenone or finerenone in the spectrum of cardiorenal diseases*. Nephrol Dial Transplant. 2024 June;39(7):1063-72.
14. Leon SJ, Whitlock R, Rigatto C, Komenda P, Bohm C, Sucha E, et al. *Hyperkalemia-Related Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in CKD: A Population-Based Cohort Study*. Am J



- Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2022 Aug;80(2):164-173.e1.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117–314.
 16. Torreggiani M, Avesani CM, Contzen B, Cupisti A, Czaja-Stolc S, D'Alessandro C, et al. Dos and Don'ts in Kidney Nutrition: Practical Considerations of a Panel of Experts on Protein Restriction and Plant-Based Diets for Patients Living with Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2025 June;17(12):2002.
 17. Perazella MA. Trimethoprim-Induced Hyperkalemia: Clinical Data, Mechanism, Prevention and Management. *Drug Saf.* 2000;22(3):227–36.
 18. Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. *Endocr Connect.* 2018 Apr;7(4):R135–46.
 19. Souza CC, Rigueiro LG, Santiago HC, Seguro AC, Girardi ACC, Luchi WM. Multiple electrolyte disorders triggered by proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Case reports with a mini-review of the literature. *Clin Nephrol – Case Stud.* 2024 Jan;12(01):6–11.
 20. Adrogué HJ, Madias NE. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2023 Oct;389(16):1499–509.
 21. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity—Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020 Feb;75(2):272–86.
 22. Spasovski G. Hyponatraemia—treatment standard 2024. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Sept;39(10):1583–92.
 23. Seethapathy H, Zhao S, Ouyang T, Passos C, Sarang A, Cheung PW, et al. Severe Hyponatremia Correction, Mortality, and Central Pontine Myelinolysis. *NEJM Evid.* 2023 Sept;2(10).
 24. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-Associated Hyponatremia: Clinical Manifestations and Pathophysiology. *Am J Kidney Dis.* 2020 Feb;75(2):256–64.
 25. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, Montastruc JL, Azoulay L. Tramadol for Noncancer Pain and the Risk of Hyponatremia. *Am J Med.* 2015 Apr;128(4):418–425.e5.
 26. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A Review of Drug-Induced Hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008 July;52(1):144–53.
 27. Roche C, Ragot C, Moalic JL, Simon F, Oliver M. Ibuprofen Can Induce Syndrome of Inappropriate Diuresis in Healthy Young Patients. *Case Rep Med.* 2013;2013:1–4.
 28. Kahn T. Reset Osmostat and Salt and Water Retention in the Course of Severe Hyponatremia. *Medicine (Baltimore).* 2003 May;82(3):170–6.
 29. Kiewiet A, Schuinder R, Doornebal J, Groeneveld P. Chronic Hyponatremia: The Role of Reset Osmostat in Patients with Suspected SIAD. *J Clin Med.* 2024 June;13(12):3538.
 30. Chowdhury R, Turcotte AE, Rondon-Berrios H, Workeneh BT. Spurious Electrolyte and Acid-Base Disorders in the Patient With Cancer: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2023 Aug;82(2):237–42.
 31. Otterness K, Singer AJ, Thode Jr HC, Peacock WF. Hyponatremia and hypernatremia in the emergency department: severity and outcomes. *Clin Exp Emerg Med.* 2023 Jan;10(2):172–80.
 32. Arzhan S, Roumelioti ME, Litvinovich I, Bologa CG, Unruh ML. Outcomes of Hospital-Acquired Hypernatremia. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2023 Nov;18(11):1396–407.
 33. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypernatraemia. *Clin Kidney J.* 2009 Oct;2(5):339–46.
 34. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2012 Dec;367(25):2407–18.
 35. Cao P, Wang Q, Wang Y, Qiao Q, Yan L. Safety assessment of tolvaptan: real-world adverse event analysis using the FAERS database. *Front Pharmacol.* 2025 Jan;15: 1509310.
 36. Krishnamurthy A, Bhattacharya S, Lathia T, Kantroo V, Kalra, et al. Anticancer Medications and Sodium Dysmetabolism. *Eur Endocrinol.* 2020;16(2):122.
 37. Murray SL, Wolf M. Calcium and Phosphate Disorders: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis.* 2024 Feb;83(2):241–56.
 38. Melchers M, Van Zanten ARH. Management of hypocalcaemia in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2023 Aug;29(4):330–8.
 39. Cowan A, Jeyakumar N, McArthur E, Fleet JL, Kanagalingam T, Karp I, et al. Hypocalcemia Risk of Denosumab Across the Spectrum of Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2020 Dec;38(5):650–8.
 40. Ketteler M, Evenepoel P, Holden RM, Isakova T, Jørgensen HS, Komaba H, et al. Chronic kidney disease–mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2025 Mar;107(3):405–23.
 41. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab.* 2009 Nov;27(6):635–42.
 42. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ, et al. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar;101(3):1166–73.
 43. Wang M, Cho C, Gray C, Chai TY, Daud R, Luttrell M. Milk-alkali syndrome: a 'quick ease' or a 'long-lasting problem'. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020 May;2020:EDM20-0028.
 44. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients.* 2018 July;10(8):953.
 45. Kovacs Z, Vestergaard P, W. Licht R, P. V. Straszek S, Hansen AS, H. Young A, et al. Lithium induced hypercalcemia: an expert opinion and management algorithm. *Int J Bipolar Disord.* 2022 Dec;10(1):34.
 46. Lecoq AL, Livrozet M, Blanchard A, Kamenický P. Drug-Related Hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Dec;50(4):743–52.
 47. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care.* 2010 Aug;14(4):R147.
 48. Megapanou E, Florentin M, Milionis H, Elisaf M, Liamis G. Drug-Induced Hypophosphatemia: Current Insights. *Drug Saf.* 2020 Mar;43(3):197–210.
 49. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone.* 2022 Jan;154:116202.
 50. Verzicco I, Regolisti G, Quaini F, Bocchi P, Brusasco I, Ferrari M, et al. Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs. *Front Oncol.* 2020 May;10:779.
 51. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. *Pharmacol Res Perspect.* 2021 Aug;9(4):e00829.
 52. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity—What the FK? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Jan;27(1):56–66.