

Kilka przypisów na temat hiponatremii

Praca dedykowana

Panu Profesorowi dr hab. n. med. Dr h. c. multi Franciszkowi Kokotowi z okazji 80-tej rocznicy urodzin

Hiponatremia jest najczęściej spotykanym zaburzeniem gospodarki elektrolitowej, głównie u chorych hospitalizowanych. Bardzo ważna jest świadomość lekarza możliwości jej wystąpienia praktycznie u każdego chorego. W przedstawionym artykule opisano problemy związane z rozpoznaniem hiponatremii rzekomej, zmianami w mózgu w przebiegu hiponatremii oraz zespołem demielinizacyjnym. Przedstawiono także czynniki zwiększające ryzyko ostrego obrzęku mózgu w przebiegu hiponatremii oraz leki, które mogą wywoływać tę dyselektrolitemię.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 241-243)

A few notes on the subject of hyponatremia

Hyponatremia is the most common electrolyte abnormality in clinical medicine, particularly in hospitalized patients. Awareness of its development in practically every patients is of great importance. The paper touches the subjects of pseudohyponatremia, brain responses to hyponatremia, osmotic demyelination syndrome, risk factors for acute brain oedema in hyponatremic patients and drug induced hyponatremia.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 241-243)

Dziękując Panu Profesorowi *Władysławowi Sułowiczowi* za możliwość współtworzenia numeru „Nefrologii i dializoterapii polskiej” poświęconego Profesorowi Kokotowi z okazji 80-tej rocznicy Jego urodzin, pozwalam sobie przedstawić garść informacji na temat rozpoznawania i leczenia hiponatremii.

Po pierwsze, dlatego, że zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej pozostają niezmiennie w centrum zainteresowań naukowych i klinicznych Jubilata.

Po drugie, dlatego, że jest to najczęściej występujące zaburzenie gospodarki wodno-elektrolitowej, sprawiające wiele kłopotów diagnostycznych i terapeutycznych.

Po trzecie, przykład hiponatremii bardzo dobrze ilustruje uparcie głoszoną przez Profesora Kokota prawdę, że medycyna nie jest kosmetyką biochemiczną i nic nie jest w stanie zastąpić „myślenia patofizjologicznego” lekarza, a jego bezrefleksyjne postępowanie może spowodować więcej strat niż zysków.

Po czwarte, wydaje się, że najczęstszą przyczyną zagrażającej życiu ostrej hiponatremii jest niewłaściwe leczenie (w tym płynoterapia) chorych hospitalizowanych z różnymi przyczynami.

Po piątę wreszcie, zarówno zapobieganie, jak i leczenie hiponatremii pozostaje przedmiotem kontrowersji.

Przyczyny, patofizjologia, klasyfikacje, objawy kliniczne i leczenie omawianej dyselektrolitemii zajmują obszerne rozdziały w

podręcznikach [3-5]. Celem przedstawionego artykułu jest dodanie kilku przypisów oraz zwrócenie uwagi na niebezpieczeństwo jatrogenii.

Hiponatremia rzekoma

Efekt biologiczny sodu zależy od stężenia tego kationu we frakcji wodnej osocza, która stanowi około 93% całkowitej jego objętości. Część nierozpuszczalną osocza stanowią białka i lipidy. Stąd każde zwiększenie stężenia tych substancji powoduje zmniejszenie stężenia sodu w całkowitej objętości osocza, mimo niezmiennego stężenia w jego frakcji wodnej. Zjawisko to określone jest jako hiponatremia rzekoma. Wydawało się, że zostanie ono całkowicie wyeliminowane przez zastąpienie fotometrii płomieniowej metodą potencjometryczną z użyciem sodowej elektrody jonoselektywnej.

Jednak pomiaru stężenia sodu w klasycznych aparatach wykorzystujących metodę potencjometryczną dokonuje się wprawdzie elektrodą jonoselektywną, ale po rozcieńczeniu badanego osocza. Ostateczny wynik uzyskuje się za pomocą obliczeń zakładających, że frakcja wodna osocza stanowi 93% jego objętości. Tak więc w razie zmniejszenia tego odsetka (co ma miejsce u chorego z hiperlipidemią lub hiperproteinemią) uzyskany wynik będzie fałszywie zaniżony. Uniknięcie tego błędu możliwe jest tylko wtedy, jeżeli pomiar stężenia sodu dokonywany jest bezpośrednio w nierozcień-

Jan DUŁAWA

Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
Kierownik: Prof. dr hab. med. Jan Duława

Słowa kluczowe:

- hiponatremia
- zespół demielinizacyjny
- obrzęk mózgu
- jatrogenia

Key words:

- hiponatremia
- demyelination syndrome
- brain oedema
- iatrogeny

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Jan Duława
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Metabolicznych ŚUM w Katowicach
ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice
e-mail: jdulawa@sum.edu.pl

czonym osoczu (potencjometria bezpośrednia). Metoda ta stosowana jest w aparatach przeznaczonych do analizy gazów krwi tętniczej (gazometrii). Z powyższych faktów wynika, że w razie podejrzenia hiponatremii rzekomej (w celu jej wykluczenia) należy oznaczyć stężenie sodu metodą potencjometrii bezpośredniej, używając analizatora gazów krwi (gazometru).

Istnieją wprawdzie propozycje wzorów korygujących fizjologiczny odsetek objętości frakcji wodnej osocza (93%) w zależności od aktualnego stężenia białek i lipidów, jednak dokładność uzyskanych za ich pomocą wyników pozostaje dyskusyjna [4,5].

Adaptacja ośrodkowego układu nerwowego (OUN) do hiponatremii

Spowodowane hiponatremią przesunięcie wody z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do komórki i związany z tym obrzęk komórek dotyczy całego ustroju. Jednak tylko komórki OUN ograniczone są nierozciągliwymi ścianami, jakimi są kości czaszki. Dlatego zarówno pierwsze, jak i najpoważniejsze objawy kliniczne hiponatremii są następstwem niedokrwienia i hipoksji mózgu, spowodowanych jego obrzękiem. Ich wystąpienie zależne jest od nasilenia hiponatremii, a jeszcze bardziej od czasu trwania tego zaburzenia.

Znaczenie czynnika czasu wynika z faktu wykształcenia przez OUN mechanizmów adaptacyjnych, zapobiegających wzrostowi ciśnienia wewnątrzczaszkowego z powodu obrzęku komórek mózgu w przebiegu hiponatremii i hipotonii.

Powiększenie objętości przestrzeni komórkowej zwiększa ciśnienie w przestrzeni międzykomórkowej (tkance śródmiażdżowej). Następstwem jest nasilenie przepływu wody z tkanki śródmiażdżowej mózgu do płynu mózgowo-rdzeniowego, a stamtąd do krążenia głównego. Ten mechanizm uruchamiany jest w ciągu pierwszych 1-3 godzin od wystąpienia hiponatremii i zapobiega rozwojowi objawów w razie łagodnej lub umiarkowanej postaci tej dyselektrolitemii [2,10].

Drugim mechanizmem obronnym jest zmniejszenie stężenia substancji osmotycznie czynnych w komórkach OUN. Wpływ tych substancji (najpierw jonów potasu i chloru, a następnie substancji organicznych) rozpoczyna się po około 3 godzinach trwania hiponatremii, jest największy w ciągu kolejnych 24 godzin i doprowadza do ustalenia „nowej” równowagi zwykle w ciągu 72 godzin. Wraz z takimi „osmolitami” organicznymi, jak aminokwasy lub ich metabolity (glutamina, glicyna, tauryna), polialkohole (sorbitol, mioinozytol), aminy (kreatyna, fosfoetanolamina, glicerofosfocholina), czy kwas gamma-aminomasłowy (GABA) z przestrzeni śródkomórkowej do pozakomórkowej przepływa woda, skutecznie zapobiegając obrzękowi komórek OUN. Ponieważ GABA i glutamina są neurotransmiterami, zmniejszenie ich stężenia w płynie śródkomórkowym może upośledzać pobudliwość neuronów.

Istnieją przesłanki sugerujące, że opisany przepływ substancji osmotycznie czynnych przez błonę komórki mózgowej możliwy jest dzięki obniżeniu „progu osmotycznego” w następstwie aktywacji tzw. recep-

torów związanych z białkiem G (ang. *G protein – coupled receptors = GPCRs*) [2,10].

Być może obecność tych receptorów w OUN tłumaczy unikatową zdolność mózgu do adaptacji na hipotonię. Niezależnie jednak od mechanizmów, następstwem reakcji OUN na hipotonię jest wytworzenie nowego stanu równowagi, którego zbyt gwałtowne naruszenie wywołuje kolejną patologię.

Zespół demielinizacyjny

Utrata osmolitów z komórek OUN pozwala na adaptację i przeżycie w warunkach znacznej nawet hiponatremii i zapobiega rozwojowi objawów klinicznych. Jednak ponowny przepływ tych substancji (szczególnie organicznych) do komórki jest bardzo powolny. Nieuwzględnienie tego faktu podczas korekcji hiponatremii prowadzi do wystąpienia tzw. zespołu demielinizacyjnego.

Gwałtowne zwiększenie stężenia sodu w przestrzeni pozakomórkowej, przekraczające szybkość powrotu do komórki substancji nazwanych wcześniej organicznymi „osmolitami” powoduje przemieszczenie płynu z wnętrza na zewnątrz komórki i w konsekwencji jej odwodnienie i śmierć.

Zjawisko to dotyczy prawdopodobnie większości komórek OUN. Najbardziej jednak narażone są komórki gęstwinowe (oligodendrocyty) produkujące mielinę ośrodkową [9]. Konsekwencją upośledzenia wytwarzania mieliny jest rozpad otoczki mielinowej (demyelinizacja), widoczny głównie (choć nie tylko) między śródmózgowiem i rdzeniem przedłużonym (w moście). Zjawisko to jest przyczyną rozwoju zespołu demielinizacyjnego (ang. *osmotic demyelination syndrome, ODS*). Charakterystyczne jest, że po krótkim okresie ustępowania objawów klinicznych, obserwowanego po rozpoczęciu korekcji hiponatremii, szybko następuje pogorszenie stanu neurologicznego. Występuje upośledzenie czynności ruchowej kolejnych mięśni, aż do porażenia wiotkiego czterokończynowego i mięśni oddechowych. Obserwuje się także objawy porażenia rzekomoopuszczkowego oraz zaburzenia świadomości, do śpiączki włącznie. Potwierdzeniem rozpoznania jest charakterystyczny obraz TK lub NMR. Zmiany mogą być jednak niewidoczne nawet przez kilka tygodni od wystąpienia objawów klinicznych. Rozpoznanie musi zatem opierać się na objawach klinicznych. Przeoczenie tego zespołu kończy się niepomysłnie w ciągu 3-5 tygodni. Na rozwój zespołu demielinizacyjnego narażone są najbardziej osoby przewlekłe nadużywające alkoholu, chorzy wyniszczeni, oparzeni, osoby po przebytych wcześniej incydentach niedokrwienia mózgu oraz starsze kobiety leczone ciężkimi lekami moczopędnymi. Wystąpienie ODS należy się spodziewać przede wszystkim u chorych ze stężeniem sodu w osoczu < 105 mmol/l. Zespół ten może jednak wystąpić mimo znacznie mniej nasilonej hiponatremii. Dodatkowym czynnikiem ryzyka jest współistniejąca hipokaliemia. Warto zwrócić uwagę, że objawy podobne do obserwowanych w ODS mogą wystąpić u chorych ze wzrostem ciśnienia osmotycznego (np. w przebiegu śpiączki hiperosmotycznej), którzy nie byli leczeni z powodu hiponatremii [2,4].

W celu uniknięcia rozwoju ODS należy przestrzegać zasad ostrożnej korekcji hiponatremii i nie przekraczać zwiększenia stężenia sodu w osoczu o 0,5-1 mmol/godz., 8-12 mmol/dobę i 18-25 mmol/48 godzin. U chorych szczególnie narażonych (patrz wyżej) tempo wyrównania powinno być jeszcze wolniejsze. Częstość występowania i nasilenia objawów ODS można zmniejszyć wlewami mioinozytolu w trakcie korekcji hiponatremii [9].

Czynniki ryzyka obrzęku mózgu w przebiegu hiponatremii

O ile zbyt szybka korekcja trwającej ponad 48-72 godz. hiponatremii może spowodować rozwój zespołu demielinizacyjnego, to zaniechanie leczenia chorego z ostrą hiponatremią (trwającą do 24-48 godz.) może spowodować obrzęk mózgu z wszystkimi jego konsekwencjami. Za sytuację bezpośrednio zagrażającą życiu należy uznać każde gwałtowne zmniejszenie natremii do wartości poniżej 110 mmol/l. Czynnikiem ryzyka obrzęku mózgu z powodu hiponatremii są wszystkie stany powodujące zwiększone wytwarzanie hormonu antydiuretycznego (ADH).

Można je podzielić na (za 7, w mod. własnej):

a) hemodynamiczne (zmniejszenie objętości efektywnej wolemii),

b) niehemodynamiczne (określone jako zespół nieadekwatnego wydzielania ADH, SIADH lub, coraz częściej, jako zespół nieadekwatnej diurezy, ang. *SIAD*)

Na zmniejszenie objętości efektywnej (centralnej) wolemii narażeni są głównie chorzy z wymiotami, biegunką, leczeni diuretykami, chorzy z zespołem nerkowej utraty sodu oraz hipoaldosteronizmem. Szczególnie często obserwuje się ją u chorych z zespołem nerczycowym, marskością wątroby i wodobrzuszem, zastoinową niewydolnością serca lub hipalbuminemią.

Do czynników niehemodynamicznych (u chorych z euwolemią) należą:

- choroby OUN, jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie, udar, guz, ropień oraz uraz mózgu;

- choroby układu oddechowego: zapalenie płuc, astma, gruźlica, ropień płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz ostra niewydolność oddechowa;

- choroby nowotworowe: płuc, OUN, głowy, szyi, sutka, przewodu pokarmowego, układu moczowego; białaczki, chłoniaki, grasiczaki i czerniaki;

- leki (patrz niżej);

- nudności, wymioty, ból i stres;

- stany pooperacyjne;

- niedobór kortyzolu.

Z powyższego zestawienia wynika, że zagrożenie obrzękiem mózgu z powodu ostrej hiponatremii dotyczy niemal każdego hospitalizowanego chorego. U wielu chorych występuje równocześnie kilka wymienionych wyżej okoliczności. Dodatkowym czynnikiem jest uzupełnianie płynów podawaniem roztworów hipotonicznych.

Wydaje się zatem uzasadnione, aby dożylnie uzupełnianie płynów u chorych z wymienionych wyżej grup ryzyka ograniczone było do 0,9% roztworu NaCl (154 mmol/l) [7].

Wyjątkiem są oczywiście chorzy z nad-

mierną utratą wolnej wody (np. polidypsją psychogenną, czy zatruciem wodnym).

Warto zwrócić uwagę, że na wystąpienie obrzęku mózgu i jego powikłań w przebiegu hiponatremii narażone są przede wszystkim dzieci. Już bowiem w 6-7 roku życia mózg dziecka osiąga rozmiary zbliżone do mózgu dorosłego człowieka, podczas gdy objętość czaszki „stabilizuje się” dopiero w okresie dojrzewania.

Zasadą leczenia hiponatremii jest dostosowanie tempa korekcji do szybkości jej narastania. Ponieważ określenie czasu trwania tej dyselektrolitemii jest najczęściej niemożliwe (z wyjątkiem oczywistych przypadków wewnątrzszpitalnych), podstawą określenia sposobu leczenia jest występowanie i nasilenie objawów klinicznych. Ogólnie można stwierdzić, że obecność objawów hiponatremii wskazuje na jej zbyt szybki – w stosunku do możliwości adaptacyjnych rozwój – oraz jest wskazaniem do podania 3% roztworu NaCl.

Algorytmy leczenia ostrej hiponatremii są powszechnie dostępne [3,4,5,7,8] i różnią się jedynie szczegółami.

Hiponatremia towarzysząca stosowaniu leków

Często trudno określić, czy istniejąca hiponatremia spowodowana jest chorobą, czy stosowanym leczeniem. Najczęściej oba czynniki się nakładają. Tym bardziej ważna jest znajomość najważniejszych, spośród dziesiątków leków, dla których wśród objawów niepożądanych wykazano możliwość rozwoju hiponatremii. Leki te wymieniono poniżej, grupując je w zależności od patomechanizmu powodowanej przez nie hiponatremii (za 9 w modyfikacji własnej).

- Leki moczopędne (tiazydowe, pętlowe, indapamid, amilorid).
- Leki zwiększające wytwarzanie ADH w podwzgórzcu.
- Leki przeciwdepresyjne - trójcykliczne leki antydepresyjne (amitryptylina, protryptylina;

dezypramina);

- leki selektywnie hamujące wychwyt serotoniny
- inhibitory monoaminooksydazy.
- Leki antypsychotyczne
 - fenotiazyny (tierydazyna, trifluoperazyna);
 - pochodne butyrofenonu (haloperidol)
- Leki przeciwpadaczkowe
 - karbamazepina, oksakarbazepina, kwas walproinowy
- Leki przeciwnowotworowe
 - winkrystyna, winblastyna
 - cisplatyna, karboplatyna
 - cytostatyki alkilujące (cyklofosfamid, melfalan, ifosfamid)
 - inne leki przeciwnowotworowe (metotreksat, interferon alfa i gamma, lewamisol, przeciwciała monoklonalne)
 - opioidy
- Leki nasilające działanie ADH
- Leki przeciwpadaczkowe
 - karbamazepina, lamotrygina
- Leki przeciw cukrzycowe
 - chlorpropamid, tolbutamid
- Leki przeciwnowotworowe
 - cyklofosfamid (podawany dożylnie)
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne
- Leki „przesuwające osmostat” na niższy poziom:
 - wenlafaksyna (lek przeciwdepresyjny)
 - karbamazepina.

Wśród innych leków, dla których opisano działania niepożądane w postaci hiponatremii znajdują się m. in.: sibutramina [1], amlodypina, ACE-1, kotrimoksazol, ciprofloksacyna, rifabutyna, amiodaron, propafenon, teofilina, inhibitory pompy protonowej i bromokryptyna [cyt. za 6].

Jak wynika z powyższego zestawienia, leczenie chorego z bezobjawową hiponatremią należy zawsze zaczynać od analizy dotychczasowego leczenia. Nie oznacza to, że łagodna hiponatremia jest bezwzględnie

wskazaniem do odstawienia któregoś z wymienionych leków. Znaczy tylko, że każdorazowo należy rozważyć szkody i korzyści wynikające z podejmowanego leczenia.

Na zakończenie wyjaśnienia wymaga występujące w tytule słowo „przypisy”. Jego użycie wynika z przekonania autora, że wszystko co w polskim piśmiennictwie można przedstawić na temat hiponatremii (a także innych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej), będą to przypisy do licznych publikacji i wykładów Jubilata, któremu ten artykuł jest dedykowany.

Piśmiennictwo

1. **Esposito P., Rampion T., Gregoriani M.:** Severe symptomatic hyponatremia during Sibutramine therapy: A case report. *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 52, 137.
2. **Fisher S.K., Cheema T.A., Foster D.J., Heacock A.M.:** Volume - dependent osmolyte efflux from neural tissues: Regulation by G-protein-coupled receptors. *J. Neurochem.* 2008, 106, 1998.
3. **Kokot F.:** Hiponatremia. W: *Choroby wewnętrzne. F. Kokot (Red.),* Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2004, 1252.
4. **Kokot F.:** Zaburzenia gospodarki wodnej i sodowej. W: *Kokot F (Red.), Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii,* Wyd. Lek., PZWL, Warszawa 2005, 48.
5. **Kokot F., Franek E.:** Hiponatremia. W: *Choroby nerek. Myśliwiec M. (Red.),* Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2008, 16.
6. **Liamis G., Milionis H., Elisaf M.:** A review of drug induced hyponatremia. *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 52, 144.
7. **Moritz M., Ayus J.C.:** Hospital-acquired hyponatremia - why are hypotonic parenteral fluids still being used? *NCPN* 2007, 3, 374.
8. **Palmer B.F., Sterns R.H.:** Fluid, electrolyte and acid-base disturbances. *NephSAP,* 2009, 8, 70.
9. **Sterns R.H., Silver S., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Rojiani A.M.:** Current perspectives in the management of hyponatremia: Prevention of CPM. *Expert Rev. Neurother.* 2007, 7, 1791.
10. **Vazquez-Juarez E., Ramos-Mandujano G., Hernandez-Benitez E. et al.:** On the role of G-protein-coupled receptors in cell volume regulation, *Cell Physiol. Biochem.* 2008, 21, 1.