

Jarosław SZPONAR<sup>1</sup>  
 Anna KRAJEWSKA<sup>1</sup>  
 Michał TCHÓRZ<sup>1</sup>  
 Ewelina KWIECIEŃ-OBARA<sup>1</sup>  
 Magda SZPONAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Wojewódzki Szpital Specjalistyczny  
 im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego  
 Samodzielny Publiczny Zakład Opieki  
 Zdrowotnej w Lublinie  
 Oddział Toksykologiczno-Kardiologiczny  
 Kierownik:  
 dr n. med. Jarosław Szponar

<sup>2</sup>Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
 Studentka, I Wydział Lekarski  
 z Oddziałem Stomatologicznym  
 Dziekan:  
 prof. dr hab. n. med. Ryszard Maciejewski

#### Dodatkowe słowa kluczowe:

hiponatremia  
 zatrucie wodne  
 opilstwo piwne  
 ekstazy

#### Additional key words:

hyponatremia  
 water intoxication  
 beer potomania  
 ecstasy

## Hiponatremia w praktyce toksykologicznej

### Hyponatremia in toxicological practice

**Hiponatremia, definiowana jako stężenie sodu w surowicy <135 mmol/l, jest najczęściej spotykanym w praktyce klinicznej zaburzeniem gospodarki wodno-elektrolitowej. Hiponatremia występuje u około 15-20% pacjentów hospitalizowanych ze wskazań nagłych i nawet do 20% pacjentów w stanie krytycznym. Może prowadzić do szerokiej gamy objawów klinicznych, od łagodnych po ostre, a nawet zagrażające życiu i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, umieralnością i wydłużeniem czasu hospitalizacji u pacjentów dotkniętych wieloma różnymi schorzeniami. Pomimo to, diagnostyka i leczenie hiponatremii u pacjentów nadal pozostają problematyczne.**

**Hiponatremia jest zaburzeniem często obserwowanym również w praktyce toksykologicznej. Najczęściej występuje u osób nadużywających alkoholu, substancji psychoaktywnych - głównie ekstazy, leków, a także jako tzw. zatrucie wodne u sportowców i osób psychicznie chorych.**

**Wobec złożonych patomechanizmów i różnorodnych objawów obserwowanych u pacjentów toksykologicznych, hiponatremia powinna być brana pod uwagę jako jedna z przyczyn i wykładnik stanu ogólnego pacjenta.**

#### Wstęp

Hiponatremia jest zaburzeniem elektrolitowym wynikającym z zaburzeń regulacji osmolalności płynów ustrojowych i jest skutkiem nadmiernej aktywności hormonu antydiuretycznego (ADH), czyli wazopresyny. Hiponatremia nie jest równoznaczna z niedoborem NaCl w organizmie, lecz częściej odzwierciedla retencję wolnej wody z następowym rozcieńczeniem ładunku sodowego. Sygnalizuje więc obniżoną osmolalność płynów ustrojowych, która może prowadzić do przemieszczania się wody do komórek mózgu, z ich obrzękiem, a w przypadku narastania zaburzeń lub nieprawidłowej ich korekcji jest stanem zagrożenia życia [1].

Hiponatremia może występować u pacjentów z hipowolemią (postać najczęściej spotykana), euwolemią oraz hiperwolemią.

Hiponatremia jest zaburzeniem obserwowanym często również w praktyce toksykologicznej. Najczęściej występuje u osób nadużywających alkoholu, substancji psychoaktywnych - głównie ekstazy, leków, a także jako tzw. zatrucie wodne u sportowców i osób psychicznie chorych.

Wobec złożonych patomechanizmów i

**Hiponatremia, defined as a serum sodium <135 mmol/l, is the most common clinical disorder of water and electrolyte balance. Hyponatremia occurs in approximately 15-20% of hospitalized patients and up to 20% of patients in critical condition. It can lead to a wide range of clinical symptoms, from mild to even life-threatening, and is associated with increased mortality and longer duration of hospitalization in patients affected by many different syndromes. The diagnosis and treatment of hyponatremia in patients' is still a major problem.**

**Hiponatremia is a disorder observed commonly in toxicological practice. It most often occurs in people who abuse alcohol, narcotics - mainly ecstasy, drugs, as well as the so-called water intoxication in athletes and the people who are mentally ill.**

**In view of the complex pathomechanisms and a variety of symptoms observed in poisoned patients, hyponatremia should be considered as one of the reasons and the exponent of the general condition of the patient.**

różnorodnych objawów obserwowanych u pacjentów toksykologicznych, hiponatremia powinna być brana pod uwagę jako jedna z przyczyn i wykładnik stanu ogólnego pacjenta.

#### **Hiponatremia u pacjentów z zespołem uzależnienia od alkoholu**

W badaniu przeprowadzonym przez *Liamis* i wsp. [2], hiponatremia była trzecim co do częstości zaburzeniem elektrolitowym występującym u osób przewlekle nadużywających alkoholu.

Istnieje kilka patomechanizmów hiponatremii u alkoholików. Należą do nich: hipowolemia, pseudohiponatremia, mózgowy zespół utraty soli (*cerebral salt wasting syndrome* - CSWS) spowodowany poalkoholową atrofią mózgu, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* - SIADH), zastoinowa niewydolność serca, a także tzw. zespół opilstwa piwowego [2-5].

#### *Hipowolemia*

Hipowolemia spowodowana utratą płynów przez przewod pokarmowy (wymioty,

#### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jarosław Szponar  
 W.S.S. im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego  
 SPZOZ w Lublinie  
 Al. Kraśnicka 100 20-718 Lublin  
 tel. 81 537 40 80  
 e-mail: szponar.jarek@gmail.com

biegunka) stanowi główny patomechanizm hiponatremii u alkoholików [2]. Hipowolemia jest silnym stymulatorem wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH), celem utrzymania priorytetowej izowolemii, powodując zatrzymanie wody, tym samym prowadząc do dalszego „rozcieńczenia” płynu pozakomórkowego i utrwalenia hiponatremii. Ponadto dochodzi do stymulacji ośrodka pragnienia, a tym samym zwiększenia spożycia wody.

#### *Pseudohiponatremia*

Hipertrójglicerydemia jest zaburzeniem gospodarki lipidowej często występującym u pacjentów nadużywających alkoholu [2]. Opisywana w ciężkiej hipertrójglicerydemii hiponatremia jest najczęściej wynikiem błędów laboratoryjnego. W sytuacji znacznego nagromadzenia w osoczu substancji wielkocząsteczkowych, jak trójglicerydy, w standardowych metodach oznaczeń laboratoryjnych obserwuje się obniżenie stężenia sodu przy zachowaniu prawidłowej osmolalności osocza. Stąd u pacjentów z bardzo wysokimi stężeniami trójglicerydów należy odwirować badaną próbkę surowicy, aby uniknąć tego przekłamania lub też zastosować metodę elektroforezy jonoselektywnej.

#### *Zespół opilstwa piwnego*

Jednostka chorobowa opisana po raz pierwszy w 1971r. przez *Demaneta* i wsp. [3]. Od tej pory opisano w literaturze 23 przypadki ww. zespołu [4].

Badania wykazały, że u prawie 17% wszystkich przewlekle pijących występuje hiponatremia, ale tylko u części z nich rozwija się skrajna hiponatremia (<120mEq/l) wymagająca hospitalizacji [4-6]. Wykładowi kliniczne ciężkiej hiponatremii obejmują nudności, wymioty, splątanie, zaburzenia chodu, drgawki, utratę przytomności.

Fizjologicznie ilość wydalanego moczu zależy od obecności substancji osmotycznie czynnych rozpuszczonych w moczu. U osób zdrowych maksymalna zdolność rozcieńczenia moczu wynosi 50 mOsm/l. Przykładowo, jeśli dobową ilość wytwarzanych substancji osmotycznie czynnych wynosi 600 mOsm, to osoba z prawidłową czynnością nerek jest w stanie wytworzyć ok. 12 l wolnej wody dziennie bez ryzyka wystąpienia hiponatremii [5].

Piwo jest przykładem napoju o bardzo niskiej zawartości białka będącego źródłem mocznika (główny osmolit), sodu i innych substancji osmotycznie czynnych. Ponadto dieta u alkoholików często jest bardzo uboga szczególnie w białko. U osób takich dobowe wytwarzanie substancji osmotycznie czynnych wynosi 200-300 mOsm, zatem zdolność do wydalania wolnej wody staje się ograniczona do 4-6 l/dobę [2,5]. *Liamis* i wsp. [2] w swym badaniu przedstawił przypadki kliniczne 2 pacjentów z głęboką hiponatremią, będących niedożywionymi alkoholikami pijącymi ok. 3 litrów piwa/dobę. Przyjął on, że jeśli dobowe wytwarzanie substancji osmotycznie czynnych u osób niedożywionych wynosi 250 mOsm, a maksymalna zdolność rozcieńczenia moczu wynosi <100 mOsm/l, to maksymalna zdolność wydalania wolnej wody wynosiłaby ok. 2,5 l/dobę. W ostatecznym rozrachunku,

jeśli pacjenci pili 3 litry piwa dziennie to zatrzymywali ok. 0,5 l wody, powodującej hiponatremię z rozcieńczenia.

Innym czynnikiem przyczyniającym się do hiponatremii w zespole opilstwa piwnego jest stymulacja wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH).

Zarówno hipowolemia i hipoosmolalność osocza występująca u alkoholików stymulują wydzielanie ADH, co powoduje zatrzymanie wody, i dodatkowo przyczynia się do niedoboru sodu we krwi [2].

Nie istnieje jasno sprecyzowane kryteria co do leczenia hiponatremii w zespole opilstwa piwnego. Szybka korekcja zaburzeń może prowadzić do zespołu ostrej demielinizacji mózgu. Fizjologicznie hiponatremia prowadzi do uruchomienia mechanizmów adaptacyjnych, które polegają na powolnym wyrównywaniu osmolalności płynu wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego, celem zapobieżenia obrzękowi mózgu jako najpoważniejszemu powikłaniu hiponatremii. Szybka korekcja hiponatremii powoduje hiperosmolalność płynu pozakomórkowego, co z kolei prowadzi do szybkiego odwodnienia oligodendrocytów i zespołu ostrej demielinizacji mózgu [5,10]. Leczenie powinno być bardzo ostrożne. *Sanghvi* i wsp. opisali, że spośród 22 leczonych z tego powodu pacjentów u 6 (tj. u 18%) doszło do zespołu ostrej demielinizacji mózgu [5]. Pomimo, że powikłanie to związane jest zazwyczaj z szybką korekcją hiponatremii przez wlewy hipertonicznego roztworu NaCl, *Karp* i *Laureno* [10] w swej pracy sugerują, że zespół ten może pojawić się również podczas infuzji fizjologicznego roztworu NaCl, a także w wyniku ograniczenia ilości spożywanych płynów. Zaleca się, aby szybkość korygowania hiponatremii była nie większa niż 10-12 mEq w ciągu pierwszych 24 godzin i nie większa niż 18mEq w ciągu pierwszych 48 godzin, a kontrolne oznaczanie stężenia sodu w surowicy powinno się przeprowadzać nie rzadziej niż co 2 godziny. W pierwszej dobie leczenia zaleca się ograniczenie podaży płynów doustnych oraz podawanie dożylnych wlewów roztworu dekstrozy, głównie w przypadkach objawowych [5,10].

#### *Mózgowy zespół utraty soli (cerebral salt wasting syndrome, CSWS) u chorych z poalkoholową atrofią mózgu*

CSWS można zdefiniować jako utratę sodu z moczem, prowadzącą do rozwoju hiponatremii i spadku objętości płynu pozakomórkowego u pacjentów z chorobami ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Opisany został po raz pierwszy w 1950 roku przez *Petersa* i wsp. Istotną rolę w patomechanizmie CSWS odgrywają peptydy natriuretyczne – tętniczy peptyd natriuretyczny (*atrial natriuretic peptide*, ANP) i mózgowy peptyd natriuretyczny (*brain natriuretic peptide*, BNP). Rola BNP polega m.in. na zmniejszaniu nerkowego działania wazopresyny i hamowaniu układu adrenergicznego. W efekcie następuje wzrost filtracji kłębuszkowej oraz nasilenie diurezy i nerkowej utraty sodu. CSWS klinicznie objawia się hipowolemią, hiponatremią, wysokim stężeniem sodu w moczu, wzrostem diurezy, hipomolalnością osocza, hiperurykozią.

W badaniu fizykalnym stwierdza się cechy odwodnienia. Postępowaniem z wyboru w przypadku chorych z CSWS jest dążenie do wzrostu objętości wewnątrznaczyniowej i uzupełniania stężenia sodu przez powolne dożylnie wlewy izotonicznych lub hipertonicznych roztworów chlorku sodu. Leczenie uzupełniające polega na podawaniu fludrokortyzonu, zwykle w dobowej dawce 0,2 mg, który zmniejsza ujemny bilans sodowy przez nasilenie zwrotnego wychwytu sodu w cewce dalszej nerki [2,11-13].

#### *Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion - SIADH)*

Stanowi najrzadszą przyczynę hiponatremii u pacjentów z zespołem uzależnienia od alkoholu. Jest to zespół spowodowany nadmiernym wydzielaniem wazopresyny w nieobecności normalnych bodźców osmotycznych lub fizjologicznych, takich jak hipotonia, hipowolemia, czy wzrost molalności osocza [1,2,7,14]. Zespół nieprawidłowego wydzielania ADH (SIADH) został opisany w 1967 r. przez *Battera* i *Schwartz* [15]. Hormon antydiuretyczny ADH jest syntetyzowany w jądrach przykomorowych i nadwzrostkowych podwzgórza, a uwalniany do krwiobiegu w tylnym płacie przysadki, w wyniku reakcji osmoreceptorów podwzgórzowych na wzrost osmolalności osocza. W mechanizmie uwalniania ADH ma również znaczenie spadek objętości krwi krążącej i ciśnienia tętniczego, rejestrowany przez baroreceptory i wolumentreceptory zatoki szyjnej i prawego przedsionka serca. Wazopresyna po związaniu z receptorami zlokalizowanymi w cewce zbiorczej kanałika nerkowego powoduje resorpcję wody i wydzielanie zagęszczonego moczu. Wzmoczone działanie tego hormonu ogranicza możliwość wydalania przez nerki wolnej wody i rozcieńczania moczu, wzrasta więc ilość sodu wydalanego z moczem, a w osoczu krwi krążącej dochodzi do narastania hiponatremii i hipoosmolalności.

Przy rozpoznaniu tego zespołu należy brać pod uwagę 5 głównych kryteriów:

1. hiponatremia z hipourykemią i hipoosmolalnością osocza (poniżej 280 mmol/kg H<sub>2</sub>O);
2. podwyższona osmolalność moczu i wzmożone wydalanie sodu z moczem;
3. brak hipowolemii, niedoczynności nadnerczy, tarczycy, uszkodzenia nerek;
4. ograniczenie podaży wody powodujące wzrost natremii i molalności płynów ustrojowych;
5. prawidłowe lub zwiększone stężenie ADH w osoczu mimo hipoosmolalności osocza [16].

Patomechanizm SIADH u alkoholików nie został do końca wyjaśniony. Należy bowiem pamiętać, że w normalnych warunkach ośrodkowe działanie alkoholu hamuje wydzielanie ADH zwiększając diurezę, lecz co ważne jest to efekt krótkotrwały, mający miejsce w ostrym nadużyciu alkoholu. U osób przewlekle nadużywających alkoholu zjawisko hamowania wydzielania ADH nie występuje i dochodzi do zatrzymania wody w ustroju, hiponatremii i hipomolalności osocza. Klinicznie manifestuje się to uogólnie

nionymi obrzękami i oligurią [17].

W tym miejscu należy wspomnieć o konieczności różnicowania opisanego wcześniej mózgowego zespołu utraty soli (CSWS) i zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), gdyż oba te schorzenia różnią się istotnie jeśli chodzi o postępowanie terapeutyczne.

W CSWS wydzielane czynniki natriuretyczne hamują reabsorpcję sodu w dystalnym odcinku nefronu (pierwotna, nerkowa utrata sodu z następczą hipowolemią), powodując wzmożone wydalanie sodu z moczem i zmniejszenie objętości płynów ustrojowych. Podczas gdy w SIADH objętość płynów ustrojowych jest zwiększona na skutek działania ADH, a wtórnie do tego dochodzi do hiponatremii [20].

Postawienie rozpoznania CSWS u chorych z SIADH i w konsekwencji włączenie izotonicznego roztworu chlorku sodu grozi dalszym zwiększeniem wolemii oraz rozwojem mielinolizy mostu i struktur pozamostowych. Natomiast ograniczenie podaży płynów u chorego z CSWS wskutek mylnej diagnozy SIADH zagraża nasileniem hipowolemii i dodatkowym zmniejszeniem przepływu mózgowego, sprzyjając tym samym ryzyku dalszego uszkodzenia tego narządu [7, 18-20].

Cytując pracę prof. B. Okopienia i doc. R. Krysiaka rodzaj oraz intensywność terapii są uwarunkowane szybkością, z jaką rozwija się hiponatremia, stopniem hiponatremii oraz prezentowanymi objawami klinicznymi. Należy pamiętać, że szybkość rozwoju hiponatremii ma znaczenie większe znaczenie przy wyborze opcji terapeutycznej oraz tempa korekty hiponatremii od oznaczonego stężenia sodu. Jest to tym bardziej ważne, iż hiponatremia w SIADH ma prawie zawsze charakter przewlekły. Zbyt intensywne leczenie doprowadzać może do nagłego odwodnienia komórek ośrodkowego układu nerwowego i tym samym jest związane z dużym ryzykiem wystąpienia centralnej mielinolizy mostu. Stąd obowiązuje zasada unikania stosowania hipertonicznych roztworów chlorku sodu, za wyjątkiem pacjentów z obecnością odchyłań w badaniu neurologicznym [7].

Cele terapeutyczne w SIADH zależą od typu hiponatremii. W leczeniu objawowych postaci hiponatremii przewlekłej dąży się do powolnego wzrostu stężenia sodu w surowicy, który nie powinien przekraczać 0,5 mmol/l/h, a jedynie w przypadku wyraźnie zaznaczonych objawów neurologicznych wynosić 1-2 mmol/l. W ciągu pierwszych 24 godzin wzrost natremii nie powinien być większy niż 10 mmol/l. Ryzyko rozwoju mielinolizy mostu jest wówczas minimalne. Należy pamiętać, że w grupie osób zwiększonego ryzyka rozwoju mielinolizy mostu (alkoholicy, osoby z chorobami wątroby) wyrównywanie hiponatremii powinno być jeszcze wolniejsze. Z uwagi na zachowaną wymianę jonów sodowych na potasowe, pomimo prawidłowego stężenia potasu, wielu autorów uważa za celowe jego suplementację [7].

U każdego chorego na SIADH należy ograniczyć podaż płynów, przy czym ograniczenie to powinno dotyczyć to nie tylko wody. Zwykle zaleca się podaż płynów w

ilości o około 500 ml mniejszej od dobowej objętości moczu, co oznacza najczęściej spożywanie 800-1000 ml płynów na dobę.

Innym postępowaniem jest doustna suplementacja soli lub dożylna podaż izotonicznego roztworu chlorku sodu. Jednak w sytuacji braku widocznej poprawy należy zaniechać dalszego podawania izotonicznego roztworu chlorku sodu z uwagi na możliwość retencji wolnej wody (osmolalność fizjologicznego tzn. 0,9% roztworu chlorku sodu wynosi 308 mOsm/kg). Tak więc w zespole SIADH, w którym osmolalność moczu często przekracza tę wartość, zastosowanie fizjologicznego roztworu chlorku sodu może sprzyjać retencji wody. W przypadku obecności odchyłań w badaniu neurologicznym, należy zastosować hipertoniczny (najczęściej 3%) roztwór chlorku sodu, którego osmolalność wynosi 1026 mOsm/kg i jest większa od osmolalności moczu [7].

Oporne na powyższe leczenie przypadki SIADH są wskazaniem do zastosowania leków indukujących moczową nerkopochodną, takich jak demeklocyklina w dawce 600–1200 mg/dobę [7]. Można także zastosować mocznik, który podawany w dawkach 30-60 g. ma działanie diuretyczne i doprowadza do wzrostu stężenia sodu bez potrzeby stosowania większej restrykcyjnej [7].

Duże dawki diuretyków pętlowych (m.in. furosemidu) powodują wytwarzanie moczu o zmniejszonej osmolalności. Jeśli w takich warunkach zapewni się uzupełnienie utraconego chlorku sodu (złaszcza przez stosowanie 3% jego roztworu) można uzyskać normalizację gospodarki wodno-elektrolitowej. Leczenie takie zaleca się głównie w przypadku współistniejących schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

Jedną z opcji terapii hiponatremii w zespole SIADH są waptany czyli antagoniści receptora dla wazopresyny, których skuteczność w terapii SIADH ocenia się na 70-80%. Ich podawanie powoduje tzw. akwarezę, czyli wydalanie wolnej wody przez nerki bez utraty elektrolitów.

Należą do nich: koniwaptan, tolwaptan, liksiwaptan, mozawaptan, satawaptan. Niewątpliwą przewagą antagonistów receptora dla wazopresyny nad diuretykami oprócz większej efektywności w korekcji hiponatremii jest brak negatywnego wpływu na funkcję nerek oraz stężenie potasu [7]. Pamiętać należy, że ich działanie może prowadzić do bardzo szybkiego zwiększenia wydalania wolnej wody i wzrostu natremii. Aktualne wytyczne postępowania w hiponatremii nie zalecają stosowania waptanów wskazując na zbyt duże ryzyko szybkiego wyrównania hiponatremii i osmotycznego zespołu demielinizacyjnego [21].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że hiponatremia jest często obserwowanym zaburzeniem elektrolitowym u pacjentów przewlekłe nadużywających alkohol i związana jest z wieloma różnorodnymi patomechanizmami, a co za tym idzie odmiennym leczeniem.

#### **Hiponatremia u osób używających ekstazy**

Ekstazy (3,4-Metylenodioxymetamfetamina, MDMA) jest syntetycz-

nym analogiem amfetaminy i meskaliny wykazującym działanie stymulujące układ nerwowy (jak amfetamina) i psychodeliczne (jak meskalina).

MDMA ma postać białoszarego krystalicznego proszku. Substancja ta sprzedawana jest najczęściej w postaci kapsułek, tabletek, pastylek. MDMA jest narkotykiem rekreacyjnym, używanym przez uczestników tzw. „rave party”, czyli całonocnych imprez klubowych, które łączą muzykę elektroniczną z pokazami świateł laserowych. MDMA jest często używany jako środek pozwalający zachować dobrą formę fizyczną i psychiczną przez cały czas trwania tej wyczerpującej imprezy. Wykazuje działanie empatogenne, euforyczne i psychodeliczne. Prowadzi do rozluźnienia napięcia mięśniowego i zniesienia uczucia strachu. Wywołuje też niespotykane wśród innych narkotyków uczucie empatii, ułatwia nawiązywanie kontaktów z innymi ludźmi, wyrażanie emocji, powoduje otwartość na innych, serdeczność i pozytywne nastawienie.

Ekstazy jako narkotyk rekreacyjny pojawił się w 1980 r. i stał się popularny szczególnie wśród bywalców „rave party”. Wraz ze wzrostem popularności ekstazy pojawiły się doniesienia medyczne o licznych poza ciężką hiponatremią efektach ubocznych stosowania narkotyku jak rabdomioliza, ostra niewydolność nerek, drgawki, hipertermia, tachyarytmia, nagły zgon sercowy. W USA ekstazy uważa się za trzeci pod względem popularności po marihuanie i amfetaminie narkotyki. Jego roczne użycie szacowane jest na 28 mln tabletek [22-25].

Dotychczas w literaturze opisano ponad 30 przypadków ciężkiej, objawowej hiponatremii związanej z użyciem ekstazy. Opisane objawy towarzyszące hiponatremii związanej z użyciem ekstazy takie jak: bóle głowy, zaburzenia świadomości, drgawki, są prawdopodobnie związane z rozwijającym się obrzękiem mózgu. Zwraca uwagę fakt, że wśród opisanych przypadków ciężkiej, objawowej hiponatremii po użyciu ekstazy przeważały kobiety w wieku 15-30 lat, a objawy kliniczne wystąpiły po zażyciu 1 dawki ekstazy w ciągu 2-12 godzin. Ponad połowa opisanych przypadków zakończyła się zgonem związanym z pełnoobjawowym obrzękiem mózgu i wglóbnieniem pnia mózgu [23]. Ponadto należy tu wspomnieć o jeszcze jednym ciężkim powikłaniu hiponatremii, tj. o zespole *Ayus-Arieff*. Zespół *Ayus-Arieff* to niekardiogeny obrzęk płuc występujący w przebiegu obrzęku mózgu jako powikłania hiponatremii. Poza przypadkami związanymi z użyciem MDMA zespół ten opisano w hiponatremii związanej z intensywnym wysiłkiem fizycznym oraz u chorych z pooperacyjną encefalopatią hiponatremiczną. Opisano dotychczas 2 patomechanizmy prowadzące do tego powikłania tj. wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych pęcherzyków płucnych dla białek i tym samym gromadzenie płynu w przestrzeni śródmiąższowej; oraz wzrost aktywności układu współczulnego, wyrzut katecholamin skutkujący skurczem naczyń płucnych i wzrostem ciśnienia hydrostatycznego i w efekcie ciężką płynu do przestrzeni pozanaczyniowej [26-29].

Patogeneza hiponatremii indukowanej

przez MDMA jest wieloczynnikowa. Główne mechanizmy prowadzące do hiponatremii to: indukcja uwalniania hormonu antydiuretycznego (ADH) przez ścieżkę serotoninergiczną, a także zwiększenie objętości płynu śródnaczyniowego związane ze zwiększoną ilością przyjmowanych płynów przez osoby używające ten narkotyk. Efekty działania MDMA takie jak tachykardia, uderzenia gorąca, podwyższona temperatura ciała, obfite pocenie się, uczucie suchości w ustach i wzmoczone pragnienie prowadzą do spożywania dużych ilości płynów przez uczestników "rave party" i następnej hiponatremii. Ekstazy i jej metabolity zwiększają stężenie serotoniny i dopaminy w szczelinie synaptycznej, które z kolei powodują zwiększone uwalnianie hormonu antydiuretycznego (ADH) i rozwój zespołu nieadekwatnego wydzielania ADH (SIADH) [30-35].

Dotychczas przeprowadzono kilka badań na podstawie których stwierdzono, że hiponatremia po zażyciu MDMA występuje istotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Zwiększona częstość hiponatremii u kobiet po zażyciu MDMA ma kilka przyczyn. Po pierwsze, kobiety wydają się być bardziej podatne na wpływ MDMA na wydzielaniu ADH. Ostatnie badania wykazały, że MDMA zwiększa stężenie kopeptyny u kobiet, ale nie u mężczyzn. Kopeptyna jest C-końcową częścią prekursora ADH zwanego preproawazopresyną, który wytwarzany jest w równomolowym do ADH stosunku [40]. Ponadto dowiedziono, że kobiety posiadają większą ekspresję receptorów dla wazopresyny w kanałkach nerkowych, a co za tym idzie większą wrażliwość na efekty działania tego hormonu. Kobiety wydają się być bardziej podatne na serotoninergiczne efekty działania MDMA takie jak uczucie suchości w jamie ustnej i wzmoczone pragnienie występujące po zażyciu narkotyku. W kilku badaniach dowiedziono, że liczba zażytych tabletek ekstazy u kobiet u których rozwinęła się hiponatremia, nie była większa niż u tych, u których powikłanie to nie wystąpiło. Różnice w metabolizmie MDMA oraz wrażliwości przysadki na MDMA i jej metabolity, a co za tym idzie następowym wydzielaniem ADH, mogą być związane z fazą cyklu miesięczkowego. Estrogeny w przeciwieństwie do progesteronu stymulują wydzielanie ADH. Ayus et al., wykazał, że przy tych samych niskich stężeniach sodu w surowicy objawy kliniczne hiponatremii dotyczące OUN występują u kobiet, ale nie u mężczyzn [36]. Efekt ten wynika z dwóch mechanizmów: pierwszy związany jest z hamującym wpływem estrogenów na aktywność pompy sodowo-potasowej, kumulacją jonów sodu wewnątrz komórek, następowym upośledzeniem regulacji ich objętości i rozwojem obrzęku mózgu; drugi ze zwiększoną wrażliwością naczyń mózgowych u kobiet na działanie naczyniokurczące ADH [36-42].

Leczenie ostrej objawowej hiponatremii związanej z zażyciem ekstazy polega na jak najszybszym dożylnym podaniu bolusa 100ml 3% NaCl, który powoduje wzrost stężenia sodu średnio o 2 mEq/l i szybkie zmniejszenie obrzęku mózgu. Przy utrzymujących się objawach bolus należy powtórzyć 2-3 krotnie [42].

### Zatrucie wodne

Stan przewodnienia hipotonicznego najczęściej dotyczący sportowców pijących ogromne ilości wody lub osób z problemami psychicznymi (polidypsja psychogenna); może też być skutkiem celowego działania człowieka, takiego jak tortury wodnej Toca.

Toca to jedna z metod tortur w okresie średniowiecza. Stosowana m.in. we Francji, Hiszpanii i Niemczech. Była pierwszym etapem tortur stosowanych przez hiszpańską Inkwizycję. Zasady tej tortury, określone przez Torquemadę przewidywały, że podczas jednej sesji można użyć nie więcej niż osiem litrów wody.

Do ust ofiary wkładano lniane płótno, by nie mogła wypływać wody. Jednocześnie ofiara miała połkać ten kawałek materiału wraz z wlewaną wodą. Gdy wystawał kilkucentymetrowy fragment materiału, kat gwałtownym ruchem wyrwał go [43].

Zatrucie wodne związane z wysiłkiem fizycznym (*exercise associated hyponatremia* – EAH) dotyczy głównie dyscyplin sportowych wytrzymałościowych (czas trwania wysiłku fizycznego wynosi ok. 6 godz.) i ultra wytrzymałościowych (czas trwania wysiłku fizycznego wynosi powyżej 6 godz.). Przypadki EAH opisane w literaturze dotyczyły także turystów pieszych oraz żołnierzy. Rozwój hiponatremii wynika z nadmiernego spożycia wody oraz nieadekwatnego wydzielania ADH indukowanego przez bodźce nieosmotyczne. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są: płeć żeńska oraz stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

EAH jako jednostka chorobowa została po raz pierwszy opisana w Durbanie, RPA, w 1981 roku. Następnie Noakes et al. w 1985 roku opisał występowanie ciężkiej hiponatremii w czterech zawodników, którzy brali udział w imprezach wytrzymałościowych, trwających powyżej 7 godzin [44]. EAH odnotowywano po długotrwałym wysiłku fizycznym podczas maratonów, triathlonów i długodystansowych wędrowek, u wędrowców, alpinistów, a także u zawodników sportów wytrzymałościowych ćwiczących w chłodnych warunkach klimatycznych. Większość przypadków hiponatremii związanej z wysiłkiem fizycznym jest bezobjawowa i wynosi wg dostępnych źródeł 30-51%. Częstość występowania objawowej EAH w dostępnej literaturze wynosi wg. różnych źródeł 23-38% [45-48].

Nadmierne spożycie wody nie jest jedynym czynnikiem ryzyka rozwoju zatrucia wodnego. U osób zdrowych nerkowa utrata wody może wynosić 500-1000 ml /godz. U sportowców dodatkowa utrata wody wraz z potem powoduje, że mogą oni przyjąć nawet 1000-1500 ml wody/godz. zanim rozwinie się u nich zatrucie wodne [49]. W normalnych warunkach przyjęcie ponad 1500 ml wody/godz. powoduje zahamowanie wydzielania ADH oraz wydalanie dużej ilości rozcieńczonego moczu o niskiej osmolalności. U sportowców występuje zjawisko braku tłumienia wydzielania ADH związane z działaniem bodźców nieosmotycznych takich jak: intensywne ćwiczenia fizyczne same w sobie, nudności i wymioty, hipoglikemia, ból i emocje [50-52]. Nieadekwatne wydzielanie ADH uznaje się za główny

czynnik ryzyka rozwoju zatrucia wodnego związanego z wysiłkiem fizycznym [53-55].

W badaniach klinicznych obserwowano także podwyższony poziom mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP) o działaniu natriuretycznym co zwiększa ryzyko rozwoju hiponatremii [56].

Ponadto, sugerowano, że uwalnianie cytokin (m.in. interleukiny 6 - IL-6) podczas wyczerpywania glikogenu z mięśni szkieletowych może również być zaangażowane w nieosmotyczną stymulację wydzielania ADH. Hipoteza, że IL-6 jest zaangażowana w patogenezę EAH została potwierdzona w kilku badaniach. Dowiedziono, że u maratończyków dochodzi do około 30-krotnego wzrostu poziomu IL-6 i przejściowego około 20-krotnego wzrostu poziomu białka C-reaktywnego (CRP). Poziom IL-6 wzrasta wykładniczo z natężeniem i czasem trwania wysiłku fizycznego, podobnie jak zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy, które skorelowane jest z poziomem IL-6, a także ryzykiem rozwoju rhabdomyolizy [57-60].

Stosowanie NLPZ uznaje się za dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju EAH. Blokada syntezy prostaglandyn wynikająca z mechanizmu ich działania powoduje upośledzenie przepływu nerkowego i funkcji nerek, a ponadto wiadomo, że prostaglandyny antagonizują działanie ADH, a zatem modulują nerkowe wydalanie sodu i wody [61].

Wydaje się, że kobiety są bardziej podatne na rozwój EAH, a objawy kliniczne ciężkiej hiponatremii są u nich bardziej wyrażone. Najprawdopodobniej jest to związane z tym, że estrogeny mają opisany wcześniej wpływ hamujący na działanie pompy sodowo-potasowej, a ponadto hamują wydzielanie ADH [62-64].

Objawy kliniczne EAH obejmują: nudności, wymioty, ból głowy, splątanie, drgawki, obrzęk mózgu, wgłobienie pnia mózgu, obrzęk płuc, niewydolność oddechową, a nawet zgon. Postępowanie lecznicze polega na ograniczeniu podaży płynów i suplementacji sodu. Pacjenci skąpoobjawowi powinni otrzymywać słone przekąski albo małe objętości roztworów hipertonicznych aż do wystąpienia diurezy. Pacjenci w ciężkim stanie klinicznym powinni otrzymać bolus 100ml 3% NaCl, w razie potrzeby powtarzany. Szybkość korekcji hiponatremii u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym powinna wynosić do 1 mmol/l/h, w ciągu pierwszych 6 godzin, 9 mmol/l w ciągu 24 godzin i 18 mmol/l w ciągu 48 godzin [65-70].

Przypadki zatrucia wodnego opisywane są w literaturze także wśród pacjentów z chorobami psychicznymi i są najczęściej efektem polidypsji psychogennej. Polidypsja (nadmierne - ponad 3 litry na dobę, przyjmowanie wody) występuje najczęściej w przebiegu schizofrenii, ale także u osób z chorobą afektywną, upośledzonych umysłowo, nadużywających alkoholu, z zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi, nerwicowymi, z zaburzeniami odżywiania oraz u chorych z zaburzeniami na tle organicznym. Wśród pacjentów szpitali psychiatrycznych rozpowszechnienie zatrucia wodnego szacuje się na 1% do 5% [71,72]. Częstość zgonów związanych z zatruciem

wodnym wynosi ok. 4,9% wszystkich zgonów w szpitalach psychiatrycznych oraz od 18,5% do 20% zgonów szpitalnych pacjentów ze schizofrenią [71-74]. Opisywano też przypadki zgonów nagłych w wyniku szybko narastającego zatrucia wodnego z hiponatremią i obrzękiem mózgu przy ekstremalnie dużym spożyciu wody tj. około 10-20 litrów w ciągu kilku godzin przez pacjenta będącego w ostrej psychozie [74]. Prawdopodobny mechanizm polidypsji w chorobach psychicznych związany jest z układami neuroprzekaznikowymi: adrenergicznym, dopaminergicznym i opioidowym.

Świadczy o tym m.in. nasilenie polidypsji po klonidynie, leku będącym agonistą presynaptycznego receptora alfa<sub>2</sub>-adrenergicznego, a ustępowanie po podaniu mianseryny – antagonisty tego receptora [75]. Podanie naloksonu jest również skuteczne w ograniczeniu polidypsji [71,76]. Związane jest to z wpływem naloksonu na układ nagrody i kary [71,77]. Uważa się, iż ustępowanie polidypsji u pacjentów długotrwale leczonych haloperidolem [71,78], blokującym receptory dopaminowe, świadczy o zaangażowaniu układu dopaminergicznego w mechanizmie nadmiernego przyjmowania wody. U pacjentów psychiatrycznych z zatruciem wodnym obserwuje się także zwiększoną syntezę ADH, co skutkuje rozwojem zespołu nieadekwatnego wydzielania tego hormonu (SIADH). Kryteria rozpoznawania oraz zasady leczenia SIADH u pacjentów z polidypsją psychogenną nie różnią się od tych opisanych w SIADH u pacjentów z zespołem uzależnienia od alkoholu.

Wspomnieć należy także o przypadkach jatrogennego zatrucia wodnego. Pozajelitowe podawanie dużych objętości roztworu glukozy, która ulega szybkiemu metabolizmowi może prowadzić do sytuacji gdzie w przedziale wewnątrzkrążynowym pozostaje duża objętość płynu bezelektrolitowego, dając objawy zatrucia wodnego [79]. Także stosowana w terapii toksykologicznej wymuszona diureza, polegająca na podawaniu dużych objętości izotonicznych roztworów NaCl i leków moczopędnych, może przyczynić się do rozwoju jatrogennego zatrucia wodnego. Klasycznym przykładem tej patologii o etiologii jatrogennej jest uszkodzenia tylnego płata przysadki w czasie interwencji neurochirurgicznych. Oksytocyna stosowana jako lek hamujący krwawienie z macicy po porodzie podawana w dużych dawkach wraz z płynami bezelektrolitowymi ma działanie podobne do ADH i może prowadzić do rozwoju zatrucia wodnego [80]. *Camcort* et al. opisał przypadki trzech pacjentów z jatrogennym zatruciem wodnym, którzy zostali poproszeni przez swoich lekarzy o przyjęcie doustne kilku litrów płynem przed badaniem ultrasonograficznym jamy brzusznej, celem uzyskania lepszej jakości obrazowania narządów jamy brzusznej [81].

### Hiponatremia polekowa

W 2015 r. zatrucia lekami uspokajającymi i psychotropowymi stanowiły 30% wszystkich hospitalizacji z powodu zatruc ksenobiotykami w Oddziale Toksykologiczno-Kardiologicznym WSS im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie. Farmakoterapia lekami uspokajającymi

i psychotropowymi stosunkowo często prowadzi do hiponatremii, ponieważ leki te mogą wywoływać zespół nieadekwatnego wydzielania ADH (SIADH) lub polidypsję, prowadzącą z czasem do tzw. zatrucia wodnego. Do leków o udowodnionym wpływie na zaburzenia gospodarki sodowej zaliczamy: inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) – fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina; trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) – imipramina, dezypramina, amitryptylina, klomipramina [82,83] oraz leki normotymiczne – karbamazepina, okskarbazepina czy kwas walproinowy. Czynniki ryzyka hiponatremii przy stosowaniu SSRI są: zaawansowany wiek, płeć żeńska, wysokie dawki leku, początkowy okres leczenia (tj. pomiędzy 3 a 20 dniem, do 4 miesięcy) oraz równoczesne stosowanie innych leków głównie diuretyków tiazydowych [71]. Najwięcej przypadków hiponatremii polekowej odnotowano po fluoksetynie (75,3%), paroksetynie (12,4%) i sertralinie (11,7%) [71,84]. Częstość występowania hiponatremii po karbamazepinie podawana jest w literaturze w szerokich granicach 4,8%–40% [71,85].

Do polidypsji, prowadzącej z czasem do tzw. zatrucia wodnego, dochodzi podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, zarówno klasycznych – pochodnych fenotiazyny, haloperidolu, tiotiksenu, jak i atypowych – olanzapiny, kwetiapiny, rysperydonu, zyprazydonu, aripiprazolu. Prawdopodobny mechanizm związany jest z nadwrażliwością receptorów dopaminergicznych prądkowia oraz wywołanego przez część z tych leków efektu cholinolitycznego [86]. Nie bez znaczenia pozostają interakcje z innymi lekami mogącymi powodować nadmierne wydalanie sodu z organizmu (np. diuretyki, NLPZ, leki cytotatyczne). Zasady leczenia hiponatremii polekowej opierają się na ogólnych zasadach leczenia SIADH opisanych powyżej.

### Podsumowanie

Pomimo że hiponatremia jest najczęściej stwierdzanym w praktyce klinicznej zaburzeniem gospodarki wodno-elektrolitowej, to ze względu na jej różnorodną manifestację kliniczną, a także specyfikę objawów prezentowanych przez pacjenta zatrutego ksenobiotykami, często pozostaje niedoceniona jako potencjalna przyczyna stanu ogólnego pacjenta. Jest to argument przemawiający za koniecznością rutynowej kontroli natremii u wszystkich pacjentów toksykologicznych.

Biorąc pod uwagę związek nieleczonej hiponatremii z ryzykiem zwiększonej chorobowości i śmiertelności oraz konsekwencje kliniczne nieprawidłowego leczenia tego zaburzenia, prawidłowo postawiona diagnoza oraz leczenie ukierunkowane nie tylko na objawy, ale przede wszystkim na przyczynę mają kluczowe znaczenie dla pacjenta.

### Piśmiennictwo

1. Jędras M, Ostrowski G: Hiponatremia. *Wiad Lek.* 2013; 66: 277-280.
2. Liamis G, Milionis H, Rizos E, Siamopoulos K, Elisaf M: Mechanisms of hyponatremia in alcohol patients. *Alcohol and alcoholism* 2000; 35: 612-616.
3. Sanghvi SR, Kellerman PS, Nanovic L: Beer potomania: an unusual cause of hyponatremia at high risk of complications from rapid correction. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50: 673-680.

4. Kujubu D, Khosravi A: Beer potomania - an unusual cause of hyponatremia. *Permanente J.* 2015; 19: 74-76.
5. Bhattarai N, Kafle P, Panda M: Beer potomania: a case report. *BMJ Case Rep.* 2010. doi: 10.1136/bcr.10.2009.2414.
6. Imam TH: Taking alcohol with a (large) pinch of salt: understanding the osmoles in "beer potomania" and "starvation potomania". *Indian J Nephrol.* 2014; 24: 203-205.
7. Krysiak R, Okopień B: Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny. *Przegl Lek.* 2014; 71: 277-285.
8. Demant JC, Bonnyns M, Bleiberg H, Stevens-Rocmans C: Coma due to water intoxication in beer drinkers. *Lancet* 1971; 2: 1115-1117.
9. Campbell MC: Hyponatremia and central pontine myelinolysis as a result of beer potomania: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12.
10. Lauren R, Karp B: Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 57-62.
11. Ishikawa SE, Saito T, Kaneko T, Okada K, Kuzuya T: Hyponatremia responsive to flurocorticosterone acetate in elderly patients after head injury. *Annals of Internal Medicine* 1987; 106: 187-191.
12. Maesaka JK: An expanded view of SIADH, hyponatremia and hypouricemia. *Clin Nephrol.* 1996; 46: 79-83.
13. Tanneau RA, Pennec YL, Jouquan J, Le Menn G: Cerebral salt-wasting in elderly patients. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 120. doi:10.7326/0003-4819-107-1-120\_1.
14. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S. et al: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170: G1-47.
15. Bartter FC, Schwartz WB: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1967; 42: 790-806.
16. Baylis PH: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35: 1495-1499.
17. Magner P, Ethier J, Kamel K, Halperin M: Interpretation of the urine osmolality: the role of ethanol and the rate of excretion of osmoles. *Clin Invest Med.* 1991; 14: 355-358.
18. Harrigan MR: Cerebral salt wasting syndrome. *Crit Care Clin.* 2001; 17: 125-138.
19. Krysiak R, Okopień B, Herman ZS: Hiponatremia – poważny problem kliniczny. *Medycyna po Dyplomie* 2006; 15: 52-62.
20. Yee AH, Burns JD, Wijidicks EF: Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am.* 2010; 21: 339-235.
21. Interna Szczeklika, Kraków, *Medycyna Praktyczna*, 2014; 2415.
22. Moritz M, Kalantar-Zadeh K, Ayus J: Ecstasy-associated hyponatremia: why are women at risk? *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 2206-2209.
23. Campbell GA, Rosner MH: The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:1852-1860.
24. Kalantar-Zadeh K, Nguyen MK, Chang R: Fatal hyponatremia in a young woman after ecstasy ingestion. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2: 283-288.
25. Armenian P, Mamantov TM, Tsutaoka BT, Gerona RR, Silman EF: Multiple MDMA (ecstasy) overdoses at a rave event: a case series. *J Intensive Care Med.* 2012; 28: 252-258.
26. Moritz M, Ayus J: New aspects in the pathogenesis, prevention, and treatment of hyponatremic encephalopathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 1225-1238.
27. Ayus J, Arief A: Pulmonary complications of hyponatremic encephalopathy. Noncardiogenic pulmonary edema and hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1995; 107: 517-521.
28. Ayus J, Varon J, Arief A: Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 711-714.
29. Ayus JC, Armstrong D, Arief AI: Hyponatremia with hypoxia: effects on brain adaptation, perfusion, and histology in rodents. *Kidney Int.* 2006; 69: 1319-1325.
30. de la Torre R, Farre M, Roset PN, Jordi C: Human

- pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit.* 2004; 26: 137-144.
31. **Gudelsky GA, Yamamoto BK:** Actions of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on cerebral dopaminergic, serotonergic and cholinergic neurons. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008; 90: 198-207.
  32. **Fallon JK, Shah D, Kicman AT, Hutt AJ, Henry JA, et al:** Action of MDMA (ecstasy) and its metabolites on arginine vasopressin release. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 965: 399-409.
  33. **Forsling ML, Fallon JK, Shah D, Tilbrook G, Cowan D, et al:** The effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and its metabolites on neurohypophysial hormone release from the isolated rat hypothalamus. *Br J Pharmacol.* 2002; 135: 649-656.
  34. **Wolff K, Tsapakis EM, Winstock AR, Hartley D, Holt D, et al:** Vasopressin and oxytocin secretion in response to the consumption of ecstasy in a clubbing population. *J Psychopharmacol.* 2006; 20: 400-410.
  35. **Parrott AC:** Cortisol and 3,4-methylenedioxymethamphetamine: neurohormonal aspects of bioenergetic stress in ecstasy users. *Neuropsychobiol.* 2009; 60: 148-158.
  36. **Ayus J, Achinger S, Arief A:** Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 295: 619-624.
  37. **Juul KV, Klein BM, Sandstrom R, Erichsen L, Norgaard JP:** Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011; 300: 1116-1122.
  38. **Jacob S, Spinler SA:** Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 1618-1622.
  39. **Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX:** Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacol.* 2001; 154: 161-168.
  40. **Simmler LD, Hysck CM, Liechti ME:** Sex differences in the effects of MDMA (ecstasy) on plasma copeptin in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 2844-2850.
  41. **van Dijken GD, Blom RE, Hene RJ, Boer WH:** High incidence of mild hyponatremia in females using ecstasy at a rave party. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 2277-2283.
  42. **Moritz ML, Ayus JC:** 100 cc 3% sodium chloride bolus: a novel treatment for hyponatremic. *Metab Brain Dis.* 2010; 25: 91-96.
  43. [https://wikipedia.org/wiki/Tortura\\_wodna](https://wikipedia.org/wiki/Tortura_wodna)
  44. **Noakes TD, Goodwin N, Rayner BL, Branken T, Taylor RK:** Water intoxication: a possible complication during endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1985; 17: 370-375.
  45. **Bennet BL, Hew-Butler T, Hoffman M:** Wilderness Medical Society Practise Guidelines for treatment of exercise-associated hyponatremia. *Wilderness Environ Med.* 2013; 24: 228-240.
  46. **Hoffman MD, Hew-Butler T, Stuempfle KJ:** Exercise associated hyponatremia and hydration status in 161-km ultramarathoners. *Med Sci Sports Exerc.* 2013; 45: 784-791.
  47. **Stuempfle KJ, Lehmann DR, Case HS:** Hyponatremia in a cold weather ultraendurance race. *Alaska Med.* 2002; 44: 51-55.
  48. **Lebus DK, Casazza GA, Hoffman MD, van Loan MD:** Can changes in body mass and total body water accurately predict hyponatremia after a 161-km running race? *Clin J Sport Med.* 2010; 20: 193-199.
  49. **Rose BD, Post TW:** Regulation of water and electrolyte balance. In *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed.; McGraw-Hill: New York, NY, USA, 2001; 286-288.
  50. **Hew-Butler TD, Ayus J, Kipps C, Maughan RJ, Mettler S:** Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clin J Sport Med.* 2008; 18: 111-121.
  51. **Dugas JP, Noakes TD, Verbalis JG:** Changes in plasma vasopressin concentrations in cyclists participating in a 109 km cyclocerace. *Br J Sports Med.* 2010; 44: 594-598.
  52. **Rowe JW, Shelton RL, Helderman JH:** Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. *Kidney Int.* 1979; 16: 729-735.
  53. **Siegel AJ, Verbalis JG, Clement S:** Hyponatremia in marathon runners due to inappropriate arginine vasopressin secretion. *Am J Med.* 2007; 120: 461-467.
  54. **Noakes TD, Sharwood K, Speedy D:** Three independent biological mechanisms cause exercise-associated hyponatremia: evidence from 2135 weighed competitive athletic performances. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 18550-18555.
  55. **Verbalis JG:** Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res.* 2003; 17: 471-503.
  56. **Harris G, Reid S, Sikaris K, McCrory P:** Hyponatremia is associated with higher NT-proBNP than normonatremia after prolonged exercise. *Clin J Sport Med.* 2012; 22: 488-494.
  57. **Siegel AJ:** Exercise-associated hyponatremia: role of cytokines. *Am J Med.* 2006; 119 (Suppl. 1): 74-78.
  58. **Bennermo M, Held C, Stemme S:** Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major disease? *Clin Chem.* 2004; 50: 2136-2140.
  59. **Hillman AR, Vince RV, Taylor L, Mc Naughton L, Mitchell N, et al:** Exercise-induced dehydration with and without environmental heat stress results in increased oxidative stress. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011; 36: 698-706.
  60. **Waskiewicz Z, Klapcinka B, Krepa ES:** Acute metabolic responses to a 24 hours ultramarathon race in male amateur runners. *Eur J Appl Physiol.* 2012; 112: 1679-1688.
  61. **Davis DP, Videen JS, Marino A, Vilke GM, Dunford JV, et al:** Exercise-associated hyponatremia in marathon runners: a two-year experience. *J Emerg Med.* 2001; 21: 47-57.
  62. **Wellershoff G:** Hyponatremic encephalopathy with non-cardiogenic pulmonary edema. Development following marathon run. *Med Klin Intensiv Notfmed.* 2013; 108: 234-237.
  63. **Skjonnemand M:** A case of severe exercise-associated hyponatremia. *Ugeskr Laeger.* 2013; 175: 1349-1350.
  64. **Hew-Butler TD, Boulter J, Bhorat R, Noakes TD:** Avoid adding insult to injury—correct management of sick female endurance athletes. *S Afr Med J.* 2012; 102: 927-930.
  65. **Hew-Butler TD, Sharwood K, Collins M, Speedy D, Noakes T:** Sodium supplementation is not required to maintain serum sodium concentrations during an Ironman triathlon. *Br J Sports Med.* 2006; 40: 255-259.
  66. **Sanders B, Noakes TD, Dennis SC:** Sodium replacement and fluid shifts during prolonged exercise in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2001; 84: 419-425.
  67. **Vrijens D, Rehrer N:** Sodium-free fluid ingestion decreases plasma sodium during exercise in the heat. *J Appl Physiol.* 1999; 86: 1847-1851.
  68. **Anastasiou CA, Kavouras SA, Arnaoutis G, Gioxari A, Kollia M, et al:** Sodium replacement and plasma sodium drop during exercise in the heat when fluid intake matches fluid loss. *J Athl Train.* 2009; 44: 117-123.
  69. **Twerenbold R, Knechtel B, Kakebeeke T, Eser P, Miller G, et al:** Effects of different sodium concentrations in replacement fluids during prolonged exercise in women. *Br J Sports Med.* 2003; 37: 300-303.
  70. **Barr S, Costill D, Fink W:** Fluid replacement during prolonged exercise: effects of water, saline, or no fluid. *Med Sci Sports Exerc.* 1991; 23: 811-817.
  71. **Zaluska M:** Diagnostyka i terapia hiponatremii u pacjenta z zaburzeniami psychicznymi. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2005; 2: 155-166.
  72. **de Leon J, Verghese C, Tracy JI, Josiassen RC, Simpson GM:** Polydipsia and water intoxications in psychiatric patients: a review of the epidemiological literature. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 408-419.
  73. **Mercier-Guidez E, Loas G:** Polydipsia and water intoxication in 353 psychiatric inpatients: an epidemiological and psychopathological study. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 306-311.
  74. **Loas G, Mercier-Guidez E:** Fatal self-induced water intoxication among schizophrenic inpatients. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 307-310.
  75. **Hayashi T, Nishikawa T, Koga I, Uchida Y, Horiguchi J, et al:** Involvement of the alpha2-adrenergic system in polydipsia in schizophrenic patients: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 130: 382-386.
  76. **Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Nishikawa M, Koga I, et al:** Involvement of the endogenous opioid system in the drinking behavior of schizophrenic patients displaying self-induced water intoxication: a double-blind controlled study with naloxone. *Clin Neuropharmacol.* 1996; 19: 252-258.
  77. **Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Nishikawa M, Koga I, et al:** Naloxone attenuated drinking behavior in a schizophrenic patient displaying self-induced water intoxication. *Clin Neuropharmacol.* 1992; 15: 310-314.
  78. **Peck V, Shenkman L:** Haloperidol-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin Pharmacol Ther.* 1979; 26: 442-444.
  79. **Chen X, Huang G:** Autopsy case report of a rare acute iatrogenic water intoxication with a review of the literature. *Forensic Sci Int.* 1995; 76: 68-72.
  80. **Hyeok In J, Woo Choi J, Soo Jung H, Lee JA, Joo JD, et al:** Severe hypotension and water intoxication developed after an accidental oxytocin overdose in a morbidly obese patient undergoing cesarean section—a case report. *Korean J Anesthesiol.* 2011; 60: 290-293.
  81. **Camkurt MA, Coskun F, Aksu NM, Akpınar E:** Iatrogenic water intoxication after pelvic ultrasonography imaging. *Am J Emerg Med.* 2010; 28: 385.
  82. **Mitsch RA, Lee AK:** Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with imipramine. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986; 20: 787-789.
  83. **Sommer BR:** Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) in an 80-year-old woman given doxipramine. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5: 268-269.
  84. **Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear N:** Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ* 1996; 155: 519-527.
  85. **Gandelman MS:** Review of carbamazepin induced hyponatremia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych.* 1994; 18: 211-233.
  86. **Kawai N, Baba A, Suzuki T:** Risperidone failed to improve polydipsia-hyponatremia of the schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002; 56: 107-110.