

Hyponatremie: diagnostický postup a nové léčebné možnosti

MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Hyponatremie (pokles koncentrace Na^+ v séru pod dolní mez příslušené laboratorní metody – obvykle 135–137 mmol/l) je velmi častá laboratorní odchylka. I asymptomatická hyponatremie může být riziková a je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou. Pro správnou diagnózu musíme vždy zhodnotit osmolalitu a tonicitu séra, objem extracelulární tekutiny a koncentraci Na^+ ve vzorku moči. Akutní těžká hyponatremie (<120 mmol/l) musí být ihned léčena hypertonickým roztokem NaCl. Chronickou hyponatremii léčíme vždy s ohledem na její typ (hypo-, eu- a hypervolemická hyponatremie) a příčinu. Příliš rychlá normalizace chronické hyponatremie může způsobit osmotickou demyelinizaci bílé hmoty CNS. Pokud vyloučíme hypervolemické hyponatremie (srdeční a jaterní selhání a nefrotický syndrom), pak příčinou až 1/2 ostatních hyponatremií je syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Základem terapie SIADH je restrikce tekutin. Pokud není restrikce tekutin účinná nebo tolerovaná, lze podat vaptany – antagonisty antidiuretického hormonu = vasopresinu na V2 receptoru ve sběrném kanálku ledviny.

Klíčová slova: hyponatremie, osmolalita séra, objem extracelulární tekutiny, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu.

Hyponatremia: diagnostic process and new therapeutic approaches

Hyponatremia (decreased serum Na^+ below low limit of a laboratory method – usually 135–137 mmol/l) is frequent abnormality. Even asymptomatic, hyponatremia is linked with increased morbidity and mortality. Correct diagnosis is based on evaluation of serum osmolality and tonicity, volume of extracellular fluid and concentration of Na^+ in urine. Acute severe hyponatremia (<120 mmol/l) must be treated with hypertonic saline immediately. Chronic hyponatremia should be treated with respect on its type (hypo-, eu- and hypervolemic hyponatremia) and cause. Rapid correction of chronic hyponatremia can lead to osmotic brain demyelination. If hypervolemic hyponatremia (chronic heart failure, liver cirrhosis and nephrotic syndrome) is excluded, one half of cases of hyponatremia are caused by SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion). Therapy of SIADH is based on fluid restriction. If this is not effective or is not tolerated by patient, vaptans (vasopressin V2 receptor antagonists in kidneys) can be used.

Key words: hyponatremia, serum osmolality, extracellular fluid volume, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

Interní Med. 2012; 14(8 a 9): 312–317

Definice

Hyponatremie se definuje jako pokles koncentrace sodíkového kationtu (Na^+) pod dolní mez příslušené laboratorní metody (obvykle 135–137 mmol/l). Z laboratorního hlediska se dělí hyponatremie na lehkou (Na^+ v rozmezí mezi 120 mmol/l a dolní hranicí normálních hodnot) a těžkou (<120 mmol/l), avšak závažnost a klinické důsledky hyponatremie závisí i na dalších faktorech (především rychlost vzniku).

Prevalence

Hyponatremie je velmi častá laboratorní abnormalita. Prevalence hyponatremie u zdravých starších osob byla 4% (12), vyšší se udává u hospitalizovaných pacientů v závislosti na diagnóze: 8% u pneumonie (20) a až 56% u subarachnoidálního krvácení (13).

Patofyziologie

Koncentrace Na^+ v plazmě, osmolalita plazmy a s nimi spojený metabolismus vody jsou regulovány několika vzájemně propojenými systémy v hypotalamu a hypofýze, ledvinách

a nadledvinách a srdci a velkých cévách. Vzestup osmolality plazmy vede přes osmoreceptory v hypotalamu k sekreci **antidiuretického hormonu = vazopresinu (AVP = ADH)** v neurohypofýze a ke zvýšenému pocitu žízně. U člověka však, na rozdíl např. od potkanů, nedochází při hyponatremii k úplnému potlačení pocitu žízně (18), což je dáno aktivitou vyšších nervových center a psychosociálními návyky. Vazopresin

(dále v textu AVP) vazbou na receptor V2 (V2R) zvyšuje množství tzv. vodních kanálů (aquaporinů) na apikální membráně buněk sběrných kanálků ledviny, čímž se zvyšuje reabsorpce vody a stoupá osmolalita moči. To je tzv. osmotická regulace sekrece AVP. Vedle toho existuje i **neosmotická regulace sekrece AVP**, kdy je zvýšené vylučování AVP způsobeno poklesem efektivního intravaskulárního volumu prostřed-

Tabulka 1. Patofyziologické mechanismy a jejich příčiny vedoucí ke vzniku hyponatremie

Autonomní nadprodukce AVP	Neosmotická sekrece AVP	Psycho-sociální vlivy	Porucha regulace v hypotalamu	Sekundární aktivace RAAS, sekrece natriuretických peptidů	Iatrogenní
Nádory produkující AVP	Psychofarmaka Bolest, stres Hypoglykemie Nemoci dýchacích cest a plic Chirurgické výkony Nauzea/zvracení Objemový deficit	Nadbytečný příjem tekutin	Nemoci CNS Bezvědomí	Srdeční selhání Jaterní selhání Nefrotický syndrom Nemoci CNS	Neadekvátní infuzní léčba Diuretika

AVP: vazopresin (antidiuretický hormon), CNS: centrální nervový systém, RAAS: systém renin/angiotenzin/aldosteron

nictvím volumoreceptorů v centrálních žilách a v srdci a na hyponatremii se může podílet řada dalších mechanismů (tabulka 1), které jsou časté právě u hospitalizovaných pacientů.

Zdravotní rizika a příznaky

Hyponatremie přináší pacientům významná zdravotní rizika (tabulka 2). Hospitalizační mortalita pacientů s hyponatremií pod 125 mmol/l byla 28 % oproti 9 % v kontrolní skupině s normálním Na^+ . Při hyponatremii pod 115 mmol/l byla ve stejné studii mortalita dokonce 50 % (5). Hyponatremii u hospitalizovaných pacientů lze tedy považovat za určitý negativní prognostický faktor bez ohledu na její příčinu a základní onemocnění.

Příznaky jsou odlišné u **akutní** (trvá méně než 48 hodin) a **chronické** (trvá déle než 48 hodin) **hyponatremie**. Důvodem je, že po 48 hodinách dochází k adaptaci mozku na hyponatremii tvorbou tzv. osmoticky aktivních idiogenních molekul, které redukuje otok mozkových buněk tím, že zadržují vodu v mimobuněčném prostoru CNS (obrázek 1). To je příčinou nebezpečí rychlé korekce chronické hyponatremie hypertonickým roztokem, kdy hyperosmolalita mimobuněčného prostoru CNS vede k akutní „dehydrataci“ buněk. To se projeví syndromem osmotické demyelinizace, nejčastěji v mostu a prodloužené míše (obrázek 1). Závažnost hyponatremie a množství klinických příznaků je přímo úměrné stupni hyponatremie a nepřímo úměrné délce jejího trvání, i když tato závislost není lineární. Tzn. laboratorně lehká hyponatremie, která má výrazně vyjádřené klinické příznaky, bude nejspíše akutní a naopak. Nejnebezpečnější je tedy akutní těžká hyponatremie, která je spojena až s 50 % mortalitou. Na druhou stranu při chronické hyponatremii mohou být pacienti dobře adaptovaní i na hodnoty sodíku pod 120 mmol/l a mohou být i téměř asymptomatictí. Největší riziko u pacientů s chronickou hyponatremií představuje nejistota při chůzi s pády, osteoporóza, fraktury a poruchy kognitivních funkcí (11, 19). Klinické příznaky hyponatremie v závislosti na jejím stupni a rychlosti vzniku jsou na obrázku 2.

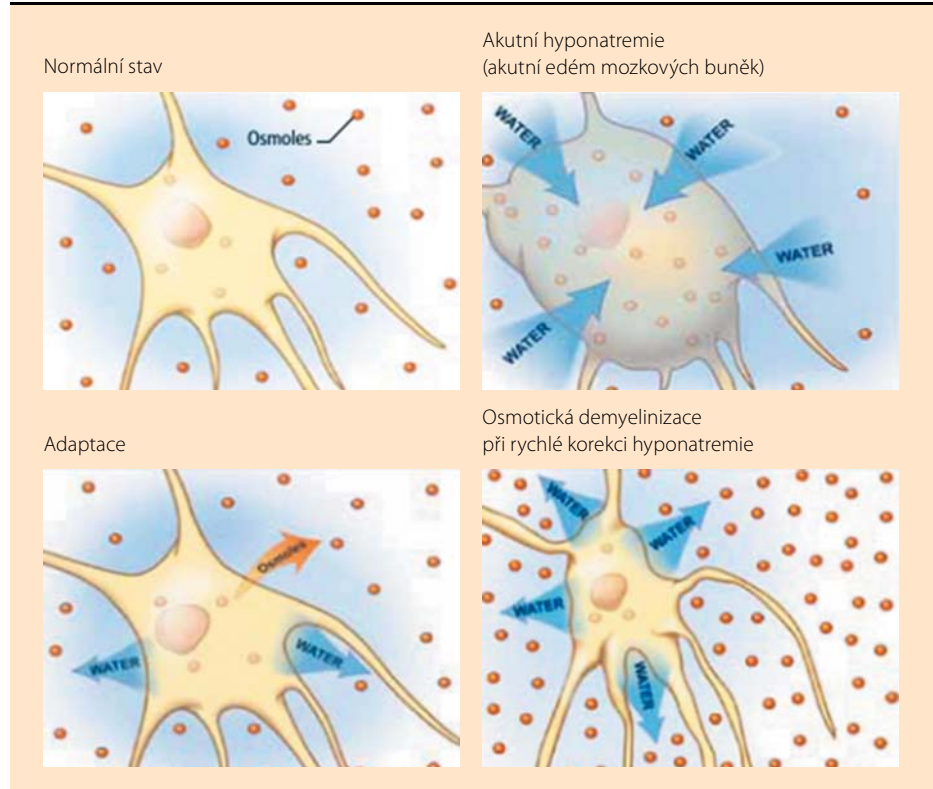
Klasifikace, příčiny a diferenciální diagnostika hyponatremie

Hyponatremii můžeme dělit podle **délky trvání, přítomnosti klinických příznaků a podle patofyziologického typu** (tabulka 3). Správná klasifikace hyponatremie je důležitá pro účinnou a bezpečnou léčbu. Bohužel, stále je velmi často hyponatremie léčena čistě symptomaticky bez

Tabulka 2. Hlavní zdravotní rizika hyponatremie

Akutní	Chronická
Edém mozku, křeče Selhání životně důležitých orgánů Smrt	Nejistota při chůzi, pády Pokles kostní denzity Zvýšené riziko fraktur Porucha kognitivních funkcí Zvýšená mortalita u hospitalizovaných pacientů

Obrázek 1. Změny mozkových buněk při akutní a chronické hyponatremii (dle 17)



Obrázek 2. Klinické příznaky hyponatremie

Lehká chronická $\text{Na}^+ > 120 \text{ mmol/l}$ >48 hodin	Adynamie Poruchy pozornosti Poruchy paměti Dyskalkulie Bolesti hlavy Deprese	Příznaky lehké
Lehká akutní $\text{Na}^+ > 120 \text{ mmol/l}$ <48 hodin nebo Těžká chronická $\text{Na}^+ < 120 \text{ mmol/l}$ >48 hodin	Letargie Nejistá chůze Pády a fraktury Zmatenost Anorexie Nauzea/zvracení	Příznaky středně závažné
Těžká a akutní $\text{Na}^+ < 120 \text{ mmol/l}$ <48 hodin	Křeče Delirium Stupor Kóma Zástava dechu Smrt	Příznaky těžké

předchozí alespoň základní diferenciálně diagnostické rozvahy. Určení správného typu hyponatremie nemusí být vždy jednoduché, a příčinu se někdy dokonce vůbec nepodaří určit. Je proto

vhodné postupovat podle určitého diferenciálně diagnostického schématu (tabulka 4).

Prvním krokem by mělo být změřením **osmolality séra**, aby bylo jasné, že se jedná o hypoto-

Tabulka 3. Klasifikace hyponatremie podle různých hledisek

Podle délky trvání	Podle laboratorní tíže	Podle klinických příznaků	Podle patofyziologického typu
Akutní (<48 hodin) ■ dokumentovaná předchozím nálezem normální natremie ne starším než 48 hodin Chronická (>48 hodin) ■ dokumentovaná předchozím nálezem hyponatremie starším než 48 hodin Neznámého stáří ■ nově zjištěná	Lehká ■ (≥ 120 mmol/l) Těžká ■ (<120 mmol/l)	Asymptomatická Symptomatická ■ příznaky lehké, střední a těžké	Hypovolemická Euvolemická Hypervolemická

nickou hyponatremii. V tom případě je **snížena tonicita = efektivní osmolalita** séra, která se spočítá odečtením koncentrace urey (event. alkoholu, je-li přítomen) od naměřené osmolality séra. Teoreticky je tedy možné, že bude hypotonická hyponatremie i při normální naměřené osmolalitě séra – např. při vysoké koncentraci urey či alkoholu. Pokud není snížena tonicita séra, jde buď o tzv. pseudohyponatremii při hyperlipidémii či hyperproteinémii nebo o hyponatremii při hyperglykémii (vzestup glykemie o 10 mmol/l vyvolá obvykle pokles Na^+ v séru o 3 mmol/l) nebo o neadekvátní infuzní terapii roztoky glukózy.

Druhým krokem je klinické zhodnocení **objemu extracelulární tekutiny** (dehydratace, euvolemie, otoky) a určení hypovolemické (depleční), euvolemické (diluční) či hypervolemické (diluční) hyponatremie. Pokud je zaveden centrální žilní katétr, hodnotíme i centrální žilní tlak: u euvolemické a hypervolemické hyponatremie je obvykle > 5 cm H_2O , u hypovolemické ≤ 5 cm H_2O .

Třetím krokem je určení **koncentrace Na^+ ve vzorku moči**. Koncentrace Na^+ v moči < 30 mmol/l při hypervolemické hyponatremii svědčí pro srdeční selhání, jaterní cirhózu nebo nefrotický syndrom, při hypovolemické hyponatremii pro zvýšené extrarenální ztráty Na^+ nebo pro jeho sní-

žený přívod. Koncentrace Na^+ v moči > 30 mmol/l svědčí při hypovolemické hyponatremii pro ztráty sodíku ledvinami, vliv diuretik, syndrom centrálních ztrát sodíku ledvinami („cerebral salt wasting syndrome“) či vzácný hypoaldosteronismus, při euvolemické hyponatremii pro syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), hypokortikalismus nebo hypotyreózu. **Pokud se jedná o euvolemickou hypotonickou hyponatremii s koncentrací Na^+ v moči > 30 mmol/l, pacient neužívá diuretika a vyloučíme hypokortikalismus (ranní bazální kortizol v séru či sérový kortizol po stimulaci ACTH > 500 nmol/l) a periferní i centrální hypotyreózu (normální TSH i FT4), jde velmi pravděpodobně o SIADH.** Další pomocné faktory a testy k objasnění typu a příčiny hyponatremie jsou v tabulce 4. Nejčastější hyponatremie jsou hypervolemické (srdeční selhání, jaterní cirhóza a nefrotický syndrom), které obvykle nečiní diagnostické obtíže.

Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu jako příčina hyponatremie

Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) se nověji podle ně-

Tabulka 4. Klasifikace, diferenciální diagnostika a léčba hypotonické hyponatremie

Efektivní objem arteriální krve	Snížený			Normální nebo zvýšený
Objem extracelulární tekutiny	Hypovolémie		Hypervolémie	Euvolémie
Příčiny	Renální ztráty Na^+ Diuretika Hypoaldosteronismus CSWS	Snížený příjem Na^+ Extrarenální ztráty Na^+ (zvracení, průjmy, pankreatitida)	Srdeční selhání Jaterní cirhóza Nefrotický syndrom	SIADH Hypotyreóza Hypokortikalismus
Centrální žilní tlak	< 5 cm H_2O	< 5 cm H_2O	> 5 cm H_2O	> 5 cm H_2O
Klinické známky hydratace	Dehydrace	Dehydratace	Otoky	Nepřítomnost otoků Nepřítomnost dehydratace
Na^+ ve vzorku moči	> 30 mmol/l	< 30 mmol/l	< 30 mmol/l	> 30 mmol/l osmolalita moči > 100 mOsm/kg
Kreatinin v séru	Normální nebo zvýšený	Normální nebo zvýšený	Normální nebo zvýšený	Snížený
Kyselina močová v séru	Normální nebo zvýšená	Normální nebo zvýšená	Normální nebo zvýšená	Snížená
Reakce na restrikci tekutin²	Zhoršení Dehydratace	Zhoršení Dehydratace	Neprovádí se	Zlepšení $\uparrow \text{Na}^+$ v séru
Reakce na infuzi 0,9% NaCl³	Zlepšení $\uparrow \text{Na}^+$ v séru	Zlepšení $\uparrow \text{Na}^+$ v séru	Neprovádí se	Zhoršení $\downarrow \text{Na}^+$ v séru, $\uparrow \text{Na}^+$ v moči
Terapie	0,9% NaCl	0,9% NaCl	Léčba základního onemocnění (diuretika, spironolakton) Vaptany	SIADH (hypertonický roztok NaCl, furosemid, restrikce tekutin, urea, vaptany) Hormonální substituce

SIADH: syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu

CSWS: syndrom centrální ztráty soli („cerebral salt wasting syndrome“)

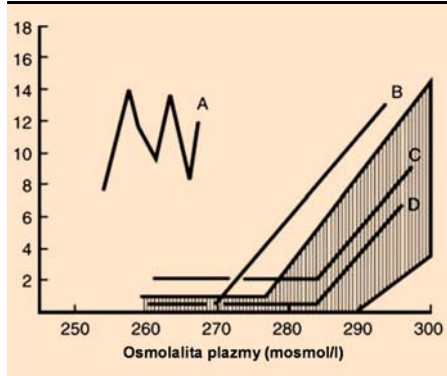
¹ tonicita=efektivní osmolalita=naměřená osmolalita minus urea (event. alkohol, je-li přítomen). Pokud není tonicita séra snížena, jde buď o tzv. pseudohyponatremii při hyperlipidémii či hyperproteinémii, nebo o hyponatremii při hyperglykémii nebo o neadekvátní infuzní terapii roztoky glukózy

² na 1 000–800 ml za 24 hodin

³ 2 000 ml během 12 hodin

Pozn. diagnóza SIADH může být stanovena po vyloučení hypotyreózy a hypokortikalizmu
Svědčí-li nálezy pro SIADH, je třeba pátrat po jeho příčině (CT hrudníku, MR mozku apod.)

Obrázek 3. Vztah osmolality séra a vazopresinu (ADH=AVP) v séru u různých typů syndromu nepřiměřené sekrece ADH (16).



kterých autorů nazývá jen SIAD (syndrom nepřiměřené antidiurézy) (8), což zohledňuje fakt, že sekrece AVP nemusí být vždy zvýšena. SIADH představuje asi 1/2 polovinu všech hypo- a euvolemických hyponatremií (11), jejichž diagnostika nemusí být (na rozdíl od hypervolemických) vždy snadná.

Diagnostická kritéria pro SIADH jsou v tabulce 5 (2, 9, 15). Stanovení AVP v séru sice umožňuje odlišit jednotlivé typy SIADH (tabulka 6, obrázek 3) (2), v praxi ho však nestanovujeme, protože pro diagnózu SIADH nemá význam. Dělení na jednotlivé typy je významné, když SIADH špatně reaguje na restrikcii tekutin, event. léčbu antagonisty AVP (viz dále), což je typické pro častý typ B a vzácný typ D. Pokud pacient splňuje diagnostická kritéria pro SIADH a prokazatelně nereaguje na restrikcii tekutin, lze s opatrností provést test se zátěží vodou. Pokud se 80% perorálně podané vody (20 ml/kg) vyloučí během 4 hodin po podání a zlepší se hyponatremie, jde pravděpodobně o typ B („reset osmostat“) (8). V tomto případě totiž další zátěž vodou spojená s prohloubením hypoosmolality séra vede k inhibici sekrece AVP na nižší úrovni osmotického prahu a k vyloučení vody se zlepšením hyponatremie.

Terapie hyponatremie

Při rozhodování o terapii hyponatremie je třeba vždy brát v úvahu dobu trvání (akutní/chronická/neznámého stáří), laboratorní tíži (lehká/těžká), klinické příznaky (symptomatická/asymptomatická), patofyziologický typ (hypo-, eu- a hypervolemická) a příčinu – pokud je známa. U těžké hyponatremie akutní či neznámého stáří musíme přistoupit k léčbě ihned, takže zpočátku obvykle nevíme, jaký typ hyponatremie léčíme. Takový pacient patří na jednotku intenzivní péče. U chronické lehké (≥ 120 mmol/l) nebo i chronické těžké (< 120 mmol/l) hyponatremie, na kterou je pacient adaptován, můžeme

Tabulka 5. Diagnostická kritéria SIADH (Upraveno podle 2, 9, 15)

Hlavní	Podpůrná
<ul style="list-style-type: none"> ■ Hypoosmolalita séra < 275 mOsm/kg ■ Osmolalita moči > 100 mOsm/kg (obvykle vyšší než osmolalita séra) ■ Klinicky euvolemie ■ Koncentrace Na^+ v moči > 30 mmol/l ■ Normální funkce štítné žlázy a nadledvin ■ Neužívání diuretik 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kyselina močová v séru $< 0,24$ mmol/l ■ Urea v séru $< 3,6$ mmol/l, snížený sérový kreatinin ■ Frakční exkrece sodíku $> 1\%$ ■ Frakční exkrece urey $> 55\%$ ■ Frakční exkrece kyseliny močové $> 12\%$ ■ Hyponatremie se nezlepší nebo zhorší po infuzi fyziologického roztoku¹ ■ Hyponatremie se zlepší po restrikcii tekutin² ■ Test se zátěží vodou³ ■ Zvýšený AVP v séru při hypotonicitě séra a klinické euvolemii⁴

SIADH: syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu

AVP: vazopresin (antidiuretický hormon)

¹2000 ml 0,9% NaCl během 12–24 hodin

²1000–800 ml za 24 hodin

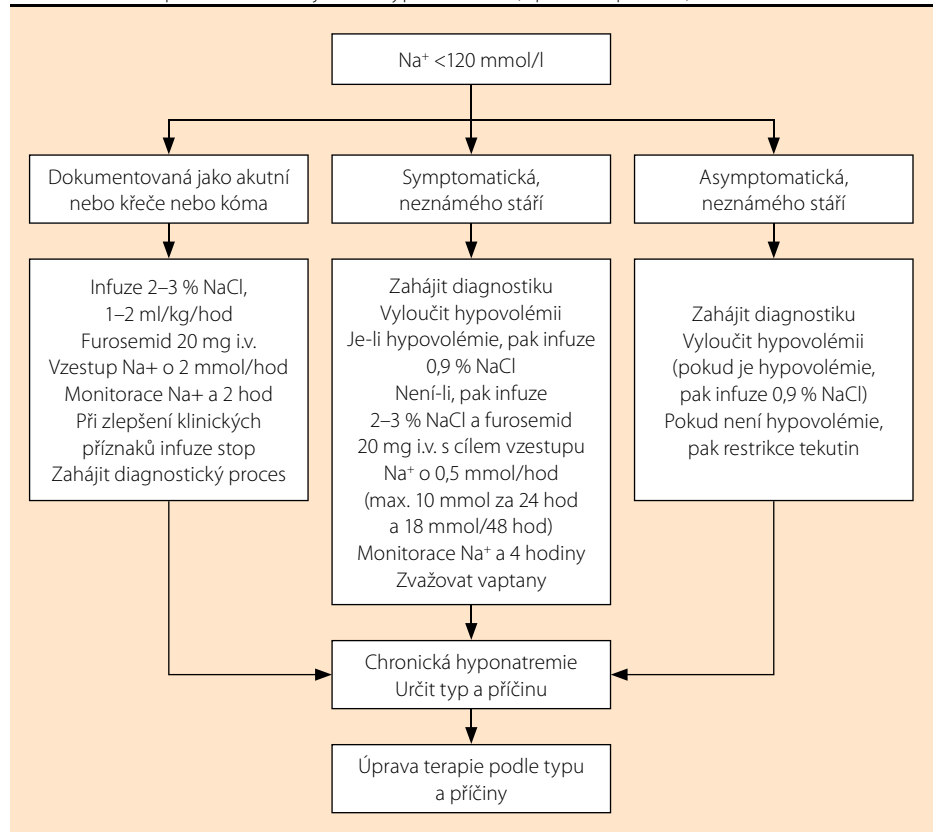
³Test lze s velkou opatrností použít v případech, že se SIADH nezlepšuje po restrikcii tekutin. Pokud se 80% perorálně podané vody (20 ml/kg) vyloučí během 4 hodin po podání a zlepší se hyponatremie, jde pravděpodobně o typ B („reset osmostat“). V tomto případě další zátěž vodou spojená s prohloubením hypoosmolality séra vede k inhibici sekrece AVP a k vyloučení vody se zlepšením hyponatremie

⁴AVP se většinou nestanovuje

i několik hodin až dní vyčkat, provést potřebné diagnostické úkony a zahájit léčbu až podle pravděpodobného typu/příčiny hyponatremie. Takový pacient může být na standardním oddělení a někdy lze diagnostický proces a léčbu zvládnout i ambulantně. Pokud pacient neleží v nemocnici, nepodaří se stáří hyponatremie často určit a musíme se spokojit s konstato-

váním, že jde o hyponatremii nově zjištěnou a nejasného stáří. Terapeutický postup u těžké (< 120 mmol/l) nově zjištěné hyponatremie (neznámého stáří) je na obrázku 4 (3) – podáváme infuzně **hypertonické roztoky NaCl**. U lehké nově zjištěné hyponatremie (≥ 120 mmol/l) postupujeme stejně jako u asymptomatické těžké hyponatremie neznámého stáří. Léčbu

Obrázek 4. Terapie těžké nově zjištěné hyponatremie (Upraveno podle 3)

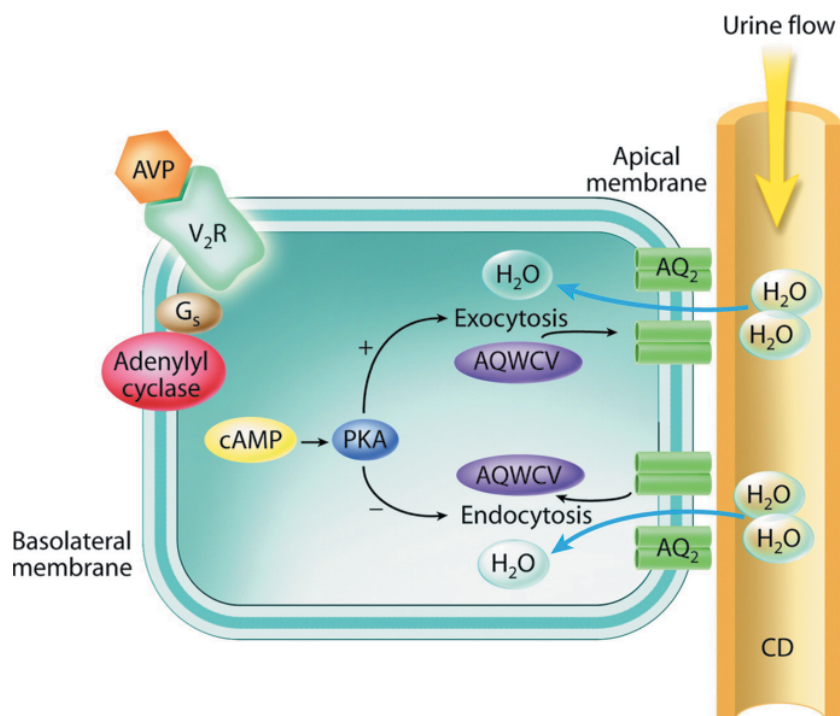


U lehké hyponatremie (≥ 120 mmol/l) postupujeme v léčbě jako u asymptomatické těžké hyponatremie neznámého stáří

2% roztok NaCl přibližně vytvoříme přidáním 100 ml 10% NaCl do 1 000 ml 0,9% NaCl

3% roztok NaCl je běžně dostupný, nebo jej vytvoříme přidáním 200 ml 10% NaCl do 1 000 ml 0,9% NaCl

Obrázek 5. Mechanismus působení vazopresinu (AVP) na V2 receptoru ve sběrném kanálku ledviny. Vaptany působí jako antagonisté AVP (4)



Složitější bývá léčba pacienta s SIADH. V ideálním případě se snažíme odstranit příčinu, což však často není možné, nebo příčina není známa. Musíme tedy postupovat symptomaticky. Základním opatřením je **restrikce tekutin** na 1000–800 ml za 24 hodin, ta je však často špatně tolerována. Demeclocyklin a lithium (způsobují „nefrogenní“ diabetes insipidus) se již nepoužívají právě pro nefrotoxicitu (3). Lze vyzkoušet efekt perorálně podané **močoviny** v dávce 30 mg denně, což je limitováno nepříjemnou chutí (podává se v pomerančové šťávě). Od roku 2009 jsou v klinické praxi pro léčbu SIADH dostupné **vaptany** – antagonisté AVP (vazopresinu) na V2 receptoru ve sběrném kanálku ledviny (obrázek 5). Jejich přehled je v tabulce 8. U nás je na mimořádný dovoz po schválení revizním lékařem dostupný tolvaptan (firemní název Samsca). Vaptany byly účinné v léčbě hyponatremie spojené s SIADH, srdečním selháním a jaterní cirhózou. Nutno podotknout, že léčba vaptany je pouze symptomatická a v žádné studii nesnižovala mortalitu nemocných (6). Léčba však prokazatelně vedla k normalizaci Na^+ (studie SALT) (14) a byla bezpečná [studie EVEREST (10), studie SALT (1)]. Léčba vaptany by měla být zvažována u těžké chronické symptomatické hyponatremie z důvodu SIADH,

vždy upravujeme podle zjištěného typu a příčiny hyponatremie (tabulka 6 a 7). U hypo- a hypervolemické hyponatremie léčíme základní onemocnění podle zavedených postupů a při

prokázané hypotyreóze či hypokortikalizmu substituujeme hormonální deficity. Léčba v těchto případech nečiní obvykle problém, pokud je základní onemocnění ještě léčitelné.

Tabulka 6. Patofyziologická klasifikace SIADH (Upraveno podle 3, 7, 16)

	Mechanismus	AVP v plazmě ve vztahu k osmolalitě	Osmolalita moči	Výskyt	Příčina
Typ A	Náhodná zvýšená sekrece AVP, bez závislosti na osmolalitě séra	Vysoký	Zvýšená	60–70%	Sekrece AVP tumory
Typ B	Snížení osmotického prahu pro sekreci AVP, zachována závislost na osmolalitě ¹	Vysoký (nižší než u typu A)	Zvýšená (nižší než u typu A)	20–40%	Porucha osmoregulace poškozením hypotalamu a hypofýzy, neosmotická sekrece AVP
Typ C	Sekrece AVP je „nepřiměřeně“ vysoká při nízké osmolalitě, ale je „přiměřená“ při fyziologické osmolalitě	Nízký	Nízká	Vzácný	Neznámá, nastavení osmostatu na nižší úroveň osmolality
Typ D	Aktivační mutace genů pro V2 receptor pro AVP nebo aquaporiny	Nedetekovatelný	Vysoká	Vzácný	Aktivační mutace genů pro V2 receptor pro AVP nebo aquaporiny

AVP: vazopresin (antidiuretický hormon)

¹U typu B další zátěž vodou spojená s prohloubením hypoosmolality séra vede k inhibici sekrece AVP a k vyloučení vody se zlepšením hyponatremie

Tabulka 7. Hlavní příčiny SIADH (2)

Nádory	Plicní choroby	Choroby CNS	Léky	Ostatní
Malobuněčný karcinom plic	Plicní infekce	Infekce	Antiepileptika	Idiopatický
Mesoteliom	Cystická fibróza	Cévní mozková příhoda (ischemická/hemoragická)	Antidepresiva (především SSRI)	Přechodný (nauzea, bolest, stress)
Karcinom orofaryngu	Status astmaticus	Subdurální, subarachnoidální, epidurální krvácení	Antipsychotika	Hereditární
Karcinomy GIT (žaludek, dudenum, pancreas)		Hydrocephalus	Anestetika	Spojený s vyšší fyzickou aktivitou
Urogenitální karcinom		Nádory	Chemoterapeutika (cyclofosamid, ifosfamid, vincristin)	
Thymom		Trauma	Analoga vazopresinu	
Lymfomy		Roztroušená skleróza	3,4-methylenedioxy-metamfetamin („Extáze“)	
Ewingův sarkom		Guillain-Barré syndrom		
		Shy-Dragerův syndrom		
		Lewy body demence		

SIADH: syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu CNS: centrální nervový systém

Tabulka 8. Přehled vaptanů (4)

	Tolvaptan	Lixivaptan	Conivaptan	Satavaptan	Mozavaptan
Receptor	V2	V2	V1a/V2	V2	V1a/V2
Způsob podání	Perorálně	Perorálně	Perorálně Intravenózně	Perorálně	Intravenózně
Potenciální klinické využití	Hyponatremie, srdeční selhání, polycystické ledviny	Hyponatremie, srdeční selhání s hyponatremií	Hyponatremie, srdeční selhání	Hyponatremie, srdeční selhání, jaterní cirhóza	Hyponatremie (pouze SIADH)
V1/V2: receptory pro vazopresin SIADH: syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu					

chronického či jaterního selhání, kdy restrikce tekutin není účinná nebo není tolerována, nebo výjimečně i u nově zjištěné těžké symptomatické hyponatremie neznámého stáří, pokud je vyloučena hypovolemie a pokud jsou akutně k dispozici. Léčba vaptany musí být zahájena vždy za hospitalizace za pečlivého monitorování bilancí tekutin a Na⁺. Doporučená počáteční dávka je 15 mg tolvaptanu jednou denně p.o. s event. postupným zvyšováním dávky o 15 mg denně dle natremie na maximální dávku 60 mg jednou denně. U pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce ledvin a/nebo jater není nutná úprava dávkování. Hlavním nežádoucím účinkem je hypertonická dehydratace, při které je třeba léčbu ihned přerušit. Často se vyskytují nevolnosti, žízeň, polyurie, sucho v ústech a snížení chuti k jídlu. Léčba vaptany je dlouhodobá a musí trvat tak dlouho, jak dlouho trvá příčina SIADH, jinak po vysazení dochází k recidivě hyponatremie. Je však třeba mít na paměti, že u pacientů s chronickou lehkou hyponatremií (120–129 mmol/l), kteří jsou adaptovaní, jsou asymptomatictí a špatně tolerují restrikci tekutin, není třeba striktně na úplné normalizaci Na⁺ trvat. Nemáme totiž k dispozici důkazy, že by přísné dodržení restrikce tekutin či léčba vaptany zlepšila jejich prognózu. Pacienty je však třeba poučit o nebezpečí vzniku závažné akutní hyponatremie při náhlém excesu v příjmu tekutin.

Literatura

- Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*, 2010; 21: 705–712.
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*, 2007; 356: 2064–2072.
- Esposito P, Piotti G, Bianzina S, et al. The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. *Nephron Clin Pract*, 2011; 119: 62–73.
- Finley JJ 4th, Konstam MA, Udelson JE. Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia. *Circulation*, 2008; 118: 410–421.
- Gill G, Huda B, Boyd A, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia – a hospital-based study. *Clinical Endocrinology* 2006; 65: 246–249.
- Greenberg A, Leirich RW. Treatment of chronic hyponatremia: now we know how, but do we know when or if? *J Am Soc Nephrol*, 2010; 21: 552–555.
- Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol*, 2010; 162(Suppl 1): S5–12. Smith DM, McKenna K, Thompson CJ. Hyponatraemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000; 52: 667–678.
- Hoorn EJ, van der Lubbe N, Zietse R. SIADH and hyponatremia: why does it matter? *NDT Plus*, 2009; 2(Suppl 3): iii5–iii11.
- Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hyposmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2003; 32: 459–481.
- Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *J Am Med Assoc*, 2007; 297: 1319–1331.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*, 2006; 119: 71.e1–8.
- Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR, et al. Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. *American Journal of Medicine*, 2009; 122: 679–686.

- Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clinical Endocrinology*, 2006; 64: 250–254.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2 receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2099–2112.
- Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*, 1957; 23: 529–542.
- Smith DM, McKenna K, Thompson CJ. Hyponatraemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000; 52: 667–678.
- Vaidya C, Ho W, Freda BJ. Management of hyponatremia: providing treatment and avoiding harm. *Cleve Clin J Med*, 2010; 77: 715–726.
- Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia induced osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2010; 25: 554–563.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med*, 2007; 120(Suppl 1): S1–21.
- Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, et al. Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*, 2008; 8: 16.

Článek přijat redakcí: 26. 4. 2012
Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2012

MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
jan.jiskra@seznam.cz

