

Hyponatremie – biomarker nebo mediátor? V každém případě výzva! – editorial

M. Matějovič

I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Rudnay M et al. Prevalencia hyponatriémie u hospitalizovaných na internej klinike. Vnitř Lék 2013; 59(10): 876–879.

Hyponatremie, definovaná jako sérová koncentrace sodíku ≤ 135 mmol/l, je důsledkem primární poruchy metabolismu vody a téměř ve všech případech je spojena se zvýšenou neosmotickou sekrecí antidiuretického hormonu (ADH, vazopresin). Zvýšená produkce ADH může být fyziologicky vhodná (např. při objemové depleci), či nevhodná (např. v průběhu léčby psychofarmaky). Existuje několik vážných důvodů, proč tato problematika v posledních letech poutá značnou pozornost.

Prvním důvodem jsou epidemiologická data. V závislosti na definici hyponatremie a studované populaci její prevalence dosahuje 18–53 % u hospitalizovaných geriatrických pacientů, 10–27 % u nemocných se srdečním selháním, 21–49 % u nemocných s jaterní cirhózou, 4–47 % u onkologických pacientů, 14–29 % u nemocných s chronickým onemocněním ledvin, 11–30 % u pacientů na jednotkách intenzivní péče a u 3–13 % maratonských běžců [1]. Jedná se tedy o nejčastější elektrolytovou poruchu. Prevalence hyponatremie nápadně stoupá s věkem v důsledku snížené diluční kapacity ledvin, přidružených onemocnění a polypragmatizace rizikovými léky.

Druhým důvodem jsou závažné důsledky nízké sérové koncentrace sodíku. Opakovaně byla dokumentována

silná a nezávislá asociace hyponatremie s vyšší morbiditou a mortalitou, a to napříč různými skupinami nemocných. Již dlouho je chronická hyponatremie rozpoznána jako nepříznivý prognostický faktor u srdečního selhání a jaterní cirhózy [2]. Její přítomnost predikuje jak krátkodobou, tak i dlouhodobou mortalitu, délku hospitalizace i riziko rehospitalizací [2]. U pacientů s jaterní cirhózou je hyponatremie spojena nejen s vyšší mortalitou, ale rovněž s rozvojem významného ascitu, encefalopatií, spontánní bakteriální peritonitidou či hepatorenálním syndromem [2]. Společným jmenovatelem těchto stavů je zvýšená neurohumorální odpověď. Hyponatremie zde může hrát úlohu biomarkeru odrážejícího míru této aktivace a závažnost základního onemocnění. Souvislost hyponatremie s mortalitou byla demonstrována i v řadě jiných případů, např. u dialyzovaných pacientů [3], v perioperační medicíně [4] či u kriticky nemocných [5]. Až v posledních letech se ukázalo, že i mírně snížené sérové koncentrace sodíku (125–135 mmol/l) mohou významně a nepříznivě ovlivnit kognitivní funkce, stabilitu a osteoporózu [1,2]. Pacienti s chronickou, tzv. asymptomatickou hyponatremií, mají 4násobně vyšší incidenci pádu a pozorovací deficit [6]. I proto byl termín „asymptomatická“ hyponatremie

recentně zpochybněn [7]. Vyšší predispozice k pádům a z nich plynoucí zlomeniny jsou jednou z možných příčin vyšší morbidity a mortality zejména u starší hyponatremické populace nemocných.

Třetím, neméně podstatným **důvodem**, proč nízké sérové koncentrace sodíku přitahují pozornost kliniků, je relativní náročnost správného vyhodnocení jejích příčin a volba léčebné strategie, která je často suboptimální. Pocit složitosti problému je dán řadou otázek, na které je nutné hledat správné odpovědi. Jedná se o hyponatremii euvolemickou, hypovolemickou nebo hypervolemickou? Jde o problém akutní nebo chronický? Je hyponatremie symptomatická nebo tzv. asymptomatická? Vyžaduje pomalou či rychlejší korekci? Je k léčbě vhodný izotonický roztok chloridu sodného, hypertonický chlorid sodný, nebo naopak tekutinová restrikce, furosemid či vaptan?

V úvodu uvedené skutečnosti dokumentují potřebnost dalších klinických i mechanistických studií diskutované problematiky. I proto je původní retrospektivní práce kolegů Rudnaye a Lazúrové uveřejněná v tomto vydání časopisu Vnitřní lékařství cenným příspěvkem české odborné komunity [8]. Autoři se ve své studii zaměřili na prevalenci a rozbor příčin hyponatremie

Tab. 1. Léky asociované s hyponatremií [1].**Léky zvyšující sekreci ADH**

- Carbamazepin
- antipsychotika/antidepresiva
- Vincristin

Léky zvyšující renální působení ADH

- nestereoidní antiflogistika
- Paracetamol
- Cyklofosfamid

Analogia vazopresinu

- Terlipresin
- Desmopresin

Léky působící hyponatremii neobjasněným mechanismem

- Haloperidol
- Fluoxetin
- Amitriptylin
- Metamfetamin
- MDMA (extáze)
- Sertralin

mií. Z celkového počtu 1 203 přijatých pacientů splnilo kritéria hyponatremie (sérový sodík ≤ 130 mmol/l v době přijetí do nemocnice) 83 pacientů (6,9 %). Zjištěná prevalence hyponatremie ve studované kohortě pacientů a s přihlédnutím ke stanovené definici odpovídá literárním údajům. Nejčastěji se vyskytující poruchou byla hyponatremie spojená s hypervolemii v rámci srdečního selhání, jaterní cirhózy a selhání ledvin (49 %). Druhou nejvíce zastoupenou skupinou byla euvolemická hyponatremie (celkem v souboru 28 pacientů, 34 %). Za její hlavní příčinu (74 %) byly určeny léky (především thiazidová diuretika a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Výsledky šetření autorů jsou názorným příkladem relativně vysoké četnosti iatrogenní, léky vyvolané hyponatremie. Seznam léků, které mají potenciál navodit hyponatremii, se neustále rozrůstá (tab. 1). Kromě diuretik (typicky thiazidová a indapamid) je to především široká skupina moderních antipsychotik a antidepresiv. Autoři správně upozorňují na nutnost

pravidelné kontroly sérové natremie zejména u predisponovaných pacientů (např. geriatrická populace), u kterých je riziko léky indukované hyponatremie vysoké.

Studie má vedle svých předností i své přirozené limity. Kvalita získaných informací je v každé retrospektivní analýze závislá na kvalitě vedené dokumentace, ze které jsou údaje čerpány. Kromě anamnézy (zvracení, průjemy, léky, pitný režim, chronická onemocnění) jsou ke správnému vyhodnocení příčin a patofyziologie hyponatremie nezbytná nejméně 3 základní laboratorní vyšetření, provedená ještě před léčebnými intervencemi. Těmi jsou osmolarita séra, osmolarita moči a koncentrace sodíku, draslíku a chloridů v moči. V případě, že v diferenciální rozvaze je i diagnóza syndromu nepřiměřené sekrece ADH (SIADH), je vhodné i stanovení sérové hladiny kyseliny močové (nízká), případně její frakční exkrece (vysoká) a současně vyloučení jiných příčin euvolemické hyponatremie (hypofunkce kůry nadledvin nebo štítné žlázy). Podobně klíčovou roli v úvod-

u nemocných hospitalizovaných na interní klinice za období 6 měsíců. Sekundárním cílem bylo blíže analyzovat pacienty s euvolemickou hyponatre-

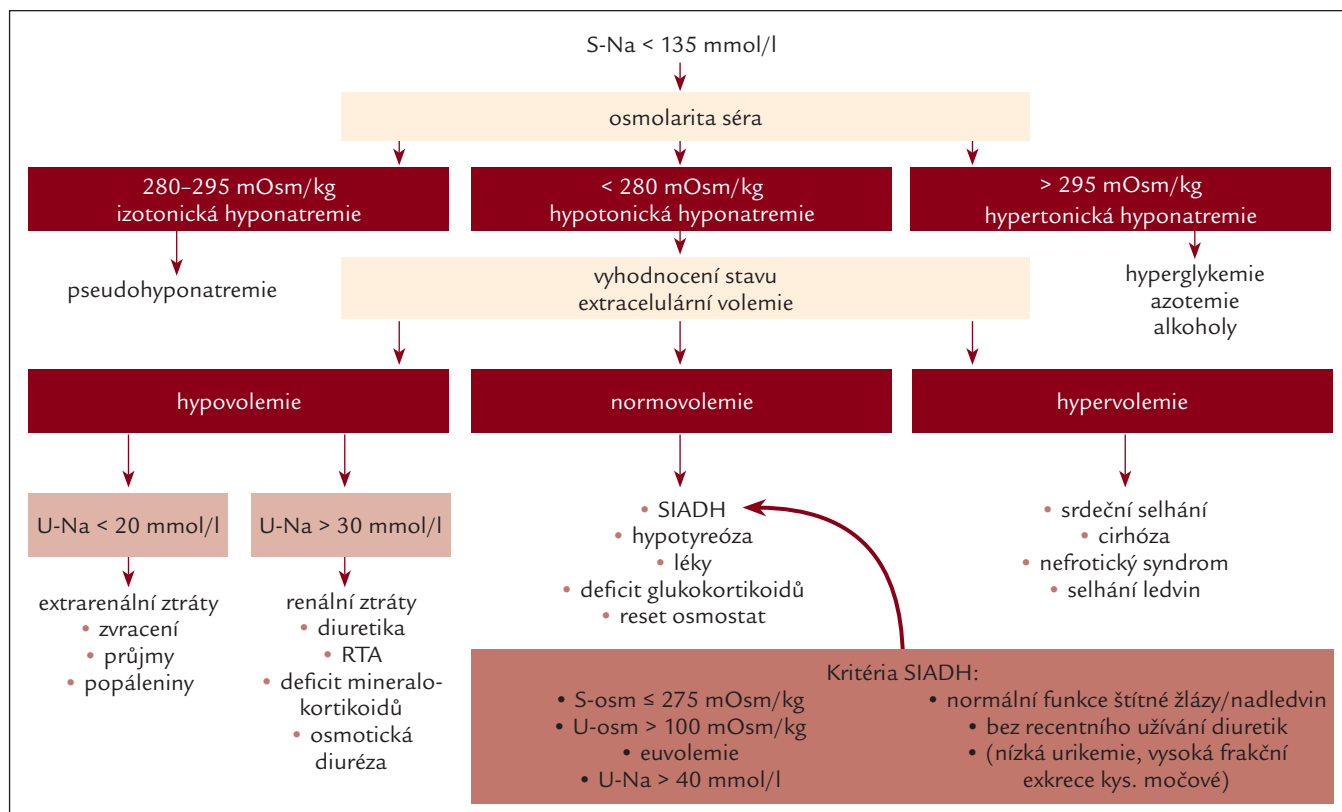


Schéma 1. Diagnostický algoritmus hyponatremie [1,9].

ním vyhodnocení hyponatremie a strategii léčby sehrává posouzení stavu volemie, umožňující rozdělení hyponatremie do jedné ze 3 základních skupin (schéma 1). Toto však nebývá vždy jednoduché, neboť klasické parametry, jako např. změny váhy, kožní turgor, vlhkost sliznic, posturální změny krevního tlaku, přítomnost otoků, náplň krčních žil, reakce na tekutinovou výzvu apod., nejsou vždy spolehlivými ukazateli celkové tělesné vody a stavu volemie. Pokud všechny uvedené informace nelze z retrospektivních dat získat, může být přesná klasifikace příčin hyponatremie nesnadná. Nejčastější a klinicky nejvíce relevantní je hypotonická hyponatremie, tj. hyponatremie spojená se sníženou osmolaritou séra (ve studii zastoupena 56 %). V této souvislosti je poněkud škoda, že autoři nevěnovali bližší rozbor i skupině pacientů s izo- či hyperosmolární hypernatremií, která měla více než 35% zastoupení. Mezi nejčastější stavy hyponatremie s normální či zvýšenou sérovou osmolaritou patří hyperglykemie, azotemie, pseudohyponatremie (hyperlipidemie, hyperproteinemie), intoxikace alkoholy, případně podávání manitolu. Rozlišení těchto stavů od hypotonické hyponatremie je klinicky velmi důležité jak z hlediska léčebného přístupu, tak i z důvodu prognostického, diskutovaného výše.

Zatím však zůstává nejasné, zda je hyponatremie „pouhým“ biomarkerem (signálem) závažnosti základního onemocnění, či skutečným mechanismem kauzálně odpovědným za vyšší morbiditu či mortalitu. Jinými slovy, opakovaně prokázaná, byť silná a statisticky nezávislá asociace nás neopravňuje k závěru, že samotná její korekce automaticky zlepší prognózu pacientů. Mechanistické studie jsou nutné k doložení, zda a jak hyponatremie přispívá k orgánové dysfunkci (např. snížení kontraktility myokardu u chronického srdečního selhání). Podobně je úkolem randomizovaných studií prokázat případný příznivý vliv její korekce na osud nemocných různých skupin (chronické srdeční selhání, jaterní cirhóza, onkologické diagnózy, geriatrická populace). Dokud tyto informace nebudou k dispozici, je nutné hyponatremii vnímat jako významný rizikový faktor nepříznivého výsledku a náležitou zvýšenou pozornost věnovat nejen hyponatremickým nemocným, ale i edukačním aktivitám směřujícím ke zlepšení jejich managementu. Je pravděpodobné, že opatření cílená primárně na prevenci rozvoje hyponatremie (úspěšná léčba základního onemocnění, farmakoterapeutická bdělost) budou přínosnější než samotná korekce již rozvinuté poruchy vodního a sodíkového metabo-

lizmu. Vždy je podstatné léčit pacienta, nikoliv samotné laboratorní hodnoty.

Práce byla podpořena Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36) a projektem CZ.1.05/2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Literatura

1. Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D. Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 37–50.
2. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and Mortality: Moving Beyond Associations. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 139–149.
3. Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. *Am J Med* 2011; 124: 77–84.
4. Leung AA, McAlister FA, Rogers SO Jr et al. Preoperative hyponatremia and perioperative complications. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1474–1481.
5. Darmon M, Diconne E, Souweine B et al. Prognostic consequences of borderline dysnatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Crit Care* 2013; 17: R12.
6. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 71: e1–e8.
7. Schrier RW. Does 'asymptomatic hyponatremia' exist? *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 185.
8. Rudnay M, Lazúrová I. Prevalencia hyponatremie u hospitalizovaných na interní klinice. *Vnitř Lék* 2013; 59: 876–879.
9. Douglas I. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleve Clin J Med* 2006; 73 (Suppl 3): S4–S12.

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
www.fnplzen.cz
e-mail: MATEJOVIC@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 1. 7. 2013

www.csgh.info