

Prevalencia hyponatriémie u hospitalizovaných na internej klinike

M. Rudnay, I. Lazúrová

I. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika, prednostka prof. MUDr. Ivica Lazúrová, CSc., FRCP

Súhrn: *Úvod:* Hyponatriémia je v súčasnosti najčastejšou elektrolytovou poruchou, ktorá sa zisťuje v biochemických laboratóriách a vďaka novším údajom o jej dôsledkoch ako aj mortalite záujem o túto odchýlku rastie. *Cieľom* našej práce bolo zistiť prevalenciu hyponatriémie u chorých hospitalizovaných na internej klinike a analyzovať jej najčastejšie príčiny. *Pacienti a výsledky:* Z celkového počtu 1 203 pacientov hospitalizovaných na internej klinike za obdobie 6 mesiacov bola významnejšia hyponatriémia, tj. hladina sodíka v sére – $S\text{-Na} < 130 \text{ mmol/l}$ – diagnostikovaná u 83, tj. 6,9 % chorých. U 14 pacientov, tj. v 1,15 %, bola hyponatriémia závažná, tj. hladina $S\text{-Na} < 120 \text{ mmol/l}$. Najčastejším typom hyponatriémie bola hypervolemická hyponatriémia ($n = 41$; 49,4 %) pri cirhóze pečene a srdcovom zlyhaní, menej častou bola euvolemická ($n = 28$; 33,7 %) a najmenej často sa vyskytovala hypovolemická hyponatriémia ($n = 14$; 16,9 %). V rámci euvolemickej hyponatriémie jej najčastejšou príčinou bol syndróm neprimeranej sekrécie vazopresínu (SIADH) a liečba tiazidovými diuretikami. Okrem tiazidových diuretik pomerne častou príčinou euvolemickej hyponatriémie, teda aj SIADH, bolo užívanie inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI). *Záver:* Autori konštatujú, že prevalencia hyponatriémie na internej klinike je vysoká (6,9 %) a najčastejším typom je hypervolemická hyponatriémia. Najčastejšou príčinou euvolemickej hyponatriémie je užívanie tiazidových diuretik a SSRI, preto, najmä u starších osôb, je potrebné pravidelne kontrolovať hladinu sodíka v sére.

Kľúčové slová: hyponatriémia – SIADH – cirhóza pečene – srdcové zlyhanie – tiazidové diuretiká

Prevalence of hyponatremia in patients on department of internal medicine

Summary: *Introduction:* Hyponatremia is the most common electrolyte disorder detected by biochemical laboratories in the present time and interest about it increases because of new informations about its consequences. *Aim:* Objective of our work was to determine the prevalence of hyponatremia in patients hospitalized at clinic of internal medicine and to analyze its most common causes. *Patients and results:* The total number of hospitalized patients for a period of 6 months was 1,203. Severe hyponatremia, i.e. $S\text{-Na} < 130 \text{ mmol/l}$ was detected in 83 cases, i.e. 6.9% of all patients. 14 patients, i.e. 1.15% have more severe hyponatremia with $S\text{-Na} < 120 \text{ mmol/l}$. The most common type of hyponatremia was hypervolemic hyponatremia ($n = 41$; 49.4%) associated with liver cirrhosis and hearth failure, less common was euvolemic hyponatremia ($n = 28$; 33.7%) and least common was hypovolemic hyponatremia ($n = 14$; 16.9%). The most common cause of euvolemic hyponatremia was syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and thiazide diuretics therapy. Next to thiazide diuretics, other common cause of euvolemic hyponatremia, and so SIADH, was therapy by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). *Conclusion:* The authors point out, that it is necessary to control serum sodium concentration on regular base in case of long-term therapy by thiazide diuretics or SSRI, especially in elderly patients.

Key words: hyponatremia – SIADH – liver cirrhosis – hearth failure – thiazide diuretics

Úvod

Hyponatriémia, tj. pokles sérovej koncentrácie sodíka pod 135 mmol/l , je najčastejšie sa vyskytujúcou poruchou elektrolytovej rovnováhy, od asymptomatických až po kriticky chorých pacientov [1]. Vďaka vysokej prevalencii, mortalite a častým komplikáciám sa jej v poslednom období venuje veľká pozornosť. Hyponatriémia sprevádza množstvo rôznych ochorení a v závislosti od objemu extracelulárnej tekutiny ju môžeme klasifikovať na hyponatriémiu s nízkym, normálnym alebo zvýšeným obsahom Na v orgáne a teda aj s nízkym, normálnym

alebo zvýšeným objemom extracelulárnej tekutiny (ECT). Prevalencia hyponatriémie u randomizovanej skupiny zdravých starších ľudí dosahovala 4 %, pričom ak sa ako referenčná hladina sodíka zvolilo 137 mmol/l , dosahovala prevalencia až 11 % [2,3]. Mortalita v štúdiách u hyponatriemických chorých závisí od jej typu, závažnosti, rýchlosti poklesu sérového Na a tiež od závažnosti pridruženého ochorenia. Pohybuje sa okolo 28 % v porovnaní s 9 % u eunatriemických pacientov a až do 50 % u pacientov s hladinou sérového sodíka pod 115 mmol/l [4]. Japonská štúdia uvádza signifikantné

zvýšenie mortality v dôsledku SIADH u starších pacientov hospitalizovaných s aspiračnou pneumóniou [5]. U hospitalizovaných chorých sú referencie o výskyte hyponatriémie rôzne, v závislosti od typu ochorenia. V štúdiu u chorých s pneumóniou bola prevalencia hyponatriémie 8 %, na neurochirurgických oddeleniach bola však ešte oveľa vyššia a pohybovala sa medzi 10–20 %, dokonca u pacientov so subarachnoidálnym krvácaním dosahovala až 56 % [6–8].

V našej práci sme analyzovali jednak všeobecný výskyt, typy a príčiny hyponatriémie u pacientov hospitalizova-

Tab. 1. Priemerné hladiny Na, K, osmolality v sére a moči u pacientov s hyponatriémiou.

Parameter	X ± SD
S-Na (mmol/l)	124,39 ± 5,55
S-K (mmol/l)	4,24 ± 0,93
S-Osm (mOsm/l)	274,73 ± 20,64
U-Na (mmol/l)	50,91 ± 15,98
U-K (mmol/l)	24,36 ± 18,24
U-Osm (mOsm/l)	345,25 ± 206,21

ných na internej klinike, pričom bližšie sme analyzovali skupinu pacientov s euvolemickou hyponatriémiou so zameraním na vyvolávajúce príčiny vrátane vplyvu liekov.

Súbor a metódy

Retrospektívne sme hodnotili prevalenciu stredne závažnej a závažnej hyponatriémie, ako aj jej príčiny u pacientov hospitalizovaných na I. internej klinike za obdobie 6 mesiacov (od 1. 1. 2011 do 30. 6. 2011). Celkovo bolo hospitalizovaných na I. internej klinike za uvedené obdobie 1 203 pacientov. Z nich sme vyberali všetkých tých, ktorých hladina sodíka v sére pri prijatí bola menej ako 130 mmol/l. Údaje o pacientoch boli získavané z chorobopisov pacientov hospitalizovaných na internej klinike. Okrem hladín sérového nátría (S-Na) sme sledovali vek, pohlavie, pridružené ochorenia a lieky, ktoré pacienti dlhodobo užívali. Z laboratórnych nálezov sme sledovali hladiny sérového kálie (S-K), sérovú osmolalitu (S-Osm) ako aj koncentraciu nátría a kálie v moči (U-Na, U-K) a močovú osmolalitu (U-Osm). Podľa príčiny hyponatriémie ako aj klinického obrazu sme klasifikovali hyponatriémiu na euvolemickú, hypovolemickú a hypervolemickú. Analyzovali sme tiež príčiny euvolemickej hyponatriémie a podiel užívaných liekov na jej vzniku.

Diagnóza SIADH bola stanovovaná na základe kritérií publikovaných v našom literárnom prehľade [9]. Stav volémie bol určovaný iba na základe fyzikálneho vyšetrenia, tj. podľa prítom-

Tab. 2. Rozdelenie súboru pacientov s hyponatriémiou podľa odhadovaného objemu ECT.

	n	%	Medián veku	Rozpätie
hypovolemická	14	16,87	54,5	27–85
euvolemická	28	33,73	74,5	37–91
• SIADH	19	22,89	75	37–89
• diuretiká (tiazidy, indapamid)	9	10,84	77	56–91
hypervolemická	41	49,40	60	32–96
• cirhóza pečene	21	25,30	54	36–76
• zlyhanie srdca	13	15,66	74	32–96
• chronická renálna insuficiencia	6	7,23	74	65–91
• malnutrícia	1	1,21	40	40

nosti opuchového stavu. Za hypervolemickú hyponatriémiu sme považovali vždy hyponatriémiu pri cirhóze pečene, srdcovom zlyhaní a pri renálnej insuficiencii.

Štatistické spracovanie

Hodnoty jednotlivých premenných sú uvedené ako X ± SD. Na zistenie vzťahu medzi jednotlivými kvantitatívnymi parametrami sme použili lineárnu regresnú analýzu.

Výsledky

Z celkového počtu 1 203 hospitalizovaných pacientov malo 83 pacientov hladinu sérovej koncentrácie sodíka menej ako 130 mmol/l, teda prevalencia stredne závažnej a závažnej hyponatriémie u chorých hospitalizovaných na internom oddelení bola 6,9 %. Z celkového súboru pacientov malo hyponatriémiu s koncentráciou S-Na pod 120 mmol/l, tj. závažnú hyponatriémiu, 14 pacientov, tj. 1,16 %.

Medián veku pacientov s hladinou sérovej koncentrácie sodíka (S-Na) pod 130 mmol/l bol 66 rokov, s vekovým rozpätím od 27 do 96 rokov, pričom v súbore bolo 48 žien a 35 mužov. Nezistili sme významný rozdiel vo výskyte hyponatriémie medzi mužským a ženským pohlavím. Medián veku pacientov s hladinou S-Na pod 120 mmol/l bol 66,5 roka, s vekovým rozpätím od 32 do 80 rokov, pričom mužov bolo 9 a žien 5.

Priemerné hladiny sérového Na, K, osmolality a močového Na, K, a osmolality sú uvedené v tab. 1.

V celom súbore hyponatriemických pacientov sme potvrdili signifikantný priamy vzťah medzi S-Osm a S-Na ($r = 0,45572$; $p = 0,0001$) a nepriamy vzťah medzi S-Osm a vekom pacientov ($r = -0,249$; $p = 0,028$).

Výskyt jednotlivých druhov hyponatriémie podľa objemu extracelulárnej tekutiny je uvedený v tab. 2.

Hypovolemická hyponatriémia z rôznych príčin sa vyskytovala u 14, tj. 16,86 % všetkých chorých s hyponatriémiou. Medián veku bol 54,5 roku (rozpätie 27–85 rokov). Euvolemická hyponatriémia sa vyskytovala u 28 (12 mužov a 16 žien), tj. 33,7 %, s mediánom veku 74,5 roku (rozpätie 37–91 rokov). V rámci euvolemickej hyponatriémie kritériá SIADH spĺňalo 19 pacientov, tj. 20,4 %, s mediánom veku 75 rokov. Tiazidové diuretiká a indapamid s obrazom SIADH boli príčinou euvolemickej hyponatriémie u 9 pacientov, tj. 10,84 %. V prípade hypervolemickej hyponatriémie boli najčastejšími príčinami: cirhóza pečene u 21 pacientov (25,3 %, medián veku 54 rokov), srdcové zlyhanie u 13 chorých (15,66 %, medián veku 74 rokov) a chronická renálna insuficiencia u 6 chorých (7,23 %, vek 74 rokov). V jednom prípade bola u 40-ročného pacienta príčinou malnutrícia (1,21 %). Celkovo hypervo-

lemickú hyponatriémiu sme zistili u 41 chorých, tj. 49,40 % (medián veku 60 rokov), ktorá bola zároveň aj najčastejšou formou hyponatriémie.

Najčastejšie príčiny euvolemickej hyponatriémie sú uvedené v tab. 3.

Najčastejšou príčinou SIADH v súbore pacientov bola medikamentózna liečba, ktorá bola príčinou hyponatriémie u 14 chorých (73,68 % z celkového počtu pacientov s SIADH a 16,87 % celkového počtu pacientov s hyponatriémiou). Ostatné príčiny uvedené v tab. 3 sa vyskytovali zriedkavo.

Najčastejšie lieky, ktoré sa podieľali na vzniku euvolemickej hyponatriémie, sú uvedené v tab. 4.

Najčastejšou príčinou euvolemickej hyponatriémie z liekov boli tiažidové diuretiká a indapamid ($n = 7$, tj. 8,4 %) a ako aj inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) ($n = 5$, tj. 6,02 %). Zriedkavejšou príčinou bola liečba antidepresívami a v jednom prípade sme príčinu bližšie neurčili (predpokladali sme vplyv kombinácie antihypertenzív).

Diskusia

Z výsledkov analýzy súboru pacientov na internej klinike za sledované obdobie vyplýva, že hyponatriémia závažnejšieho stupňa (tj. $S\text{-Na} < 130$ mmol/l) je pomerne častým sprievodným prejavom ochorení na interných oddeleniach. Na rozdiel od iných neinternistických pracovísk najčastejším typom hyponatriémie bola hypervolemická hyponatriémia pri cirhóze pečene a srdcovom zlyhávaní, čo súvisí s častým výskytom spomínaných 2 edémových stavov na interných pracoviskách a tiež aj so zameraním pracoviska [10,11]. Napriek tomu prevalencia hyponatriémie na internistickom pracovisku v rozsahu 6,9 % si zasluhuje pozornosť a blíži sa k výskytu uvádzanému v selektovaných skupinách chorých, napr. k prevalencii u pacientov s bronchopneumóniou [5]. Závažná hyponatriémia, tj. $S\text{-Na} < 120$ mmol/l, sa vyskytovala u viac ako 1 %, čo taktiež nie je zanedbateľný výskyt, ak prihliadame na

Tab. 3. Najčastejšie príčiny euvolemickej hyponatriémie (SIADH).

	n	% z SIADH	% z celkového počtu
malígne nádory	1	5,26	1,21
lieky	14	73,68	16,87
pooperačné stavy	1	5,26	1,21
pľúcne ochorenia	1	5,26	1,21
vomitus	1	5,26	1,21
iná príčina	1	5,26	1,21

Tab. 4. Najčastejšie lieky ako príčina euvolemickej hyponatriémie.

	n	% z SIADH	% z celkového počtu
tiazidy	7	36,84	8,43
SSRI	5	26,32	6,02
tricyklické antidepresíva	1	5,26	1,21
nezistená príčina	1	5,26	1,21

množstvo hospitalizovaných chorých. Významnú skupinu pacientov s hyponatriémiou však tvorili chorí s euvolemickou hyponatriémiou (33,7 %), ktorí predstavovali 1/3 zo všetkých hyponatriemických chorých. Vyskytovala sa hlavne u starších pacientov, prevažne u žien. Jej najčastejšou príčinou bol SIADH syndróm a užívanie niektorých liekov, najmä tiažidových diuretik.

Naše výsledky sú v súlade s výsledkami iných štúdií, ktoré taktiež uvádzajú ako najčastejšiu príčinu normovolemickej hyponatriémie liečbu tiažidovými diuretikami a indapamidom, a to hlavne u starších žien [12–14]. Pri analýze príčin SIADH sa lieky vyskytovali najčastejšie, v 36,8 % tiažidy, menej často SSRI, zriedkavo sme identifikovali ako príčinu hyponatriémie antihypertenzívum, prípadne psychofarmakum.

Kennedy et al vo svojej štúdii zistili sérovú koncentráciu sodíka < 125 mmol/l u 44 pacientov, pričom 44 % týchto prípadov vyhodnotili ako iatrogénnu hyponatriémiu po diuretickej liečbe alebo pooperačnom podaní 5% dextrózy [15].

Clayton et al ako najčastejšiu príčinu hyponatriémie udávajú liečbu diuretikami, choroby pečene, kongestívne zlyhávanie srdca a poukazujú aj na

významný podiel SSRI na indukcii euvolemickej hyponatriémie [16]. K podobným výsledkom u pacientov oddelení neurochirurgie a internej medicíny dospeli vo svojej štúdii aj Coenraad et al [17].

Hochman et al vo svojej štúdii zameranej na pacientov na oddelení internej medicíny zistili hyponatriémiu s hodnotou $S\text{-Na} < 132$ mmol/l u 6,9 % pacientov, pričom syndróm neprimeranej sekrécie vazopresínu bol príčinou hyponatriémie u 28,3 % pacientov, čo je takmer totožné s našimi výsledkami [18]. Taktiež ďalšie novšie štúdie dokumentujú vysoký podiel tiažidových diuretik na vzniku hyponatriémie [19]. Mechanizmus nie je celkom jednoznačný, popisujú sa viaceré príčiny rozvoja hyponatriémie. Jednou z možností je zvýšený príjem tekutín pri užívaní tiažidových diuretik. Ďalšou možnou príčinou je znížená dilučná schopnosť obličiek v dôsledku blokády transportu iónov Na a Cl v kôrových oblastiach obličky zodpovedných za dilúciu moča, zatiaľ čo koncentračná schopnosť zostáva nezmenená. Okrem toho k hyponatriémii môže prispievať celková deplécia elektrolytov a stimulácia sekrécie AVP bez ohľadu na osmotické pomery v organizme v dôsledku miernej

hypovolémie [20–23]. Z tohto dôvodu je vhodné u rizikových chorých, najmä žien v staršom veku, ktoré dlhodobo užívajú tiazidy alebo indapamid kontrolovať priebežne hladiny sérového sodíka [14,24,25]. Podobne je potrebné sledovanie koncentrácie sodíka v sére aj u chorých užívajúcich SSRI, ale aj iné psychofarmaká [26,27]. V našom súbore sme ako druhú najčastejšiu príčinu hyponatriémie po liekoch zistili užívanie liekov zo skupiny SSRI. Tieto látky, ako aj ďalšie psychofarmaká, napr. tricyklické antidepresíva, môžu viacnásobne zvýšiť hladiny ADH v sére, čím vedú k euvolemickej hyponatriémii s charakteristikami SIADH.

Záver

Záverom možno konštatovať, že hyponatriémia je veľmi častou elektrolytovou poruchou u pacientov ležiacich na interných oddeleniach, pričom jej príčina značne závisí od zamerania pracoviska, a preto hypervolemická hyponatriémia je najčastejším typom. Nemenej dôležitá je však aj euvolemická hyponatriémia, najčastejšie indukovaná liekmi, a preto je potrebné na možnosť vývoja často aj závažnej poruchy myslieť hlavne u chorých liečených tiazidovými diuretikami a SSRI.

Literatúra

- Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998; 352: 220–228.
- Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR et al. Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. *Am J Med* 2009; 122: 679–686.
- Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L et al. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008; 101: 583–588.
- Gill G, Huda B, Boyd A et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia – a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 6: 246–249.
- Miyashita J, Shimada T, Hunter AJ et al. Impact of hyponatremia and the syndrome of inappropriate antidiuresis on mortality in elderly patients with aspiration pneumonia. *J Hosp Med* 2012; 7: 464–469.
- Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J et al. Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 16.
- Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J* 2009; 85: 171–175.
- Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol* 2010; 162 (Suppl 1): S5–S12.
- Rudnay M, Hrabčáková P, Lazúrová I. Hyponatraemia associated with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH) – options for treatment. *Vnitř Lék* 2012; 58: 52–55.
- Guevara M, Ginès P. Hyponatremia in liver cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Endocrinol Nutr* 2010; 57 (Suppl 2): 15–21.
- Ghali JK. Mechanisms, risks, and new treatment options for hyponatremia. *Cardiology* 2008; 111: 147–157.
- Rosner MH. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med Sci* 2004; 327: 109–111.
- Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I et al. Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J* 2010; 40: 574–580.
- Vu T, Wong R, Hamblin PS et al. Patients presenting with severe hypotonic hyponatremia: etiological factors, assessment, and outcomes. *Hosp Pract* 2009; 37: 128–136.
- Kennedy PG, Mitchell DM, Hoffbrand BI. Severe hyponatraemia in hospital inpatients. *Br Med J* 1978; 2: 1251–1253.
- Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM* 2006; 99: 505–511.
- Coenraad MJ, Meinders AE, Vandenbroucke JP et al. Causes of hyponatremia in the Departments of Internal Medicine and Neurosurgery. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 302–309.
- Hochman I, Cabili S, Peer G. Hyponatremia in internal medicine ward patients: causes, treatment and prognosis. *Isr J Med Sci* 1989; 25: 73–76.
- Leung AA, Wright A, Pazo V et al. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *Am J Med* 2011; 124: 1064–1072.
- Hwang KS, Kim GH. Thiazide-induced hyponatremia. *Electrolyte Blood Press* 2010; 8: 51–57.
- Hix JK, Silver S, Sterns RH. Diuretic-associated hyponatremia. *Semin Nephrol* 2011; 31: 553–566.
- Seldin DW, Eknoyan G, Suki WN et al. Localization of diuretic action from the pattern of water and electrolyte excretion. *Ann NY Acad Sci* 1966; 139: 328–343.
- Heinemann HO, Demartini FE, Laragh JH. The effect of chlorothiazide on renal excretion of electrolytes and free water. *Am J Med* 1959; 26: 853–861.
- Chow KM, Szeto CC, Wong TY et al. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *QJM* 2003; 96: 911–917.
- Clayton JA, Rodgers S, Blakey J et al. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 87–95.
- Wright SK, Schroeter S. Hyponatremia as a complication of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Am Acad Nurse Pract* 2008; 20: 47–51.
- Letmaier M, Painold A, Holl AK et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 739–748.

prof. MUDr. Ivica Lazúrová, CSc., FRCP
www.upjs.sk
e-mail: ivica.lazurova@upjs.sk

Doručeno do redakcie: 7. 2. 2013
Přijato po recenzii: 4. 4. 2013