

Najnovšie aspekty diagnostiky a terapie hyponatriémie

Igor Šturdík, Monika Adamcová, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., FRCP

Súhrn

Hyponatriémia patrí medzi najčastejšie elektrolytové dysbalancie v bežnej klinickej praxi, ktorá je asociovaná so zvýšenou morbiditou a mortalitou pacientov. V súčasnosti je podrobnejšie prebádaná patofyziológia vzniku hyponatriémie pri jednotlivých vyvolávajúcich príčinách, medzi ktorými hlavnú úlohu zohráva antidiuretický hormón a osmoregulačné mechanizmy. Článok oboznamuje pre klinickú prax s relatívne novým delením hyponatriémie na základe závažnosti klinických príznakov a efektívnej osmolality séra, ponúka zjednodušené postupy pri diagnostike a liečbe hyponatriémie, ktoré sú založené na aktuálnych odporúčaní svetových odborných spoločností a na podklade medicíny dôkazov.

Kľúčové slová: diagnostika – hyponatriémia – liečba – patofyziológia

The most recent aspects of diagnosis and therapy of hyponatraemia

Summary

Hyponatraemia is the most common electrolyte disbalance in clinical practice, which is associated with increased patients morbidity and mortality. At present the pathophysiology of hyponatraemia is explored in more details, antidiuretic hormone and osmoregulation play the major roles. This article informs about relatively new classification of hyponatraemia for clinical practice based on the severity of clinical symptoms and based on the effective serum osmolality. It also offers diagnostic and treatment guidelines of hyponatraemia, which are based on current recommendations of the world experts and on the evidence based medicine.

Key words: diagnosis – hyponatraemia – pathophysiology – treatment

Úvod

Sodík je základným iónom v ľudskom organizme, tvorí viac ako 90 % kationov v extracelulárnej tekutine u dospelého človeka a s príslušnými aniónmi udržiava osmotický tlak, podmieňuje objem extracelulárnej tekutiny a podieľa sa na udržiavaní homeostázy vnútorného prostredia. Hyponatriémia je definovaná ako zmena množstva sodíka v extracelulárnej tekutine a zmena veľkosti extracelulárnej tekutiny v neprospech sodíka. Z laboratórneho hľadiska je hodnotená ako pokles koncentrácie sodíka v plazme pod 135 mmol/l. Hyponatriémia patrí medzi najčastejšie elektrolytové abnormality v bežnej klinickej praxi, jej prevalencia u hospitalizovaných pacientov je 15–20 % [1–3]. Hoci u väčšiny pacientov ide o ľahký pokles sodíka, hyponatriémia má v klinickej praxi svoj význam. Zo štúdií je zrejme, že hyponatriémickí pacienti s rôznymi pridruženými ochoreniami majú vyššiu mortalitu a morbiditu [4–8], u pacientov s koncentráciou sodíka < 120 mmol/l stúpa pravdepodobnosť úmrtia až na 50 % [9,10]. V našej nedávno publikovanej práci sme kontrolovanou retrospektívnou štúdiou z prostredia

bežného interného oddelenia potvrdili, že v porovnaní s pacientmi bez hyponatriémie stúpa úmrtnosť hyponatriémických pacientov až 3-násobne, a preto možno hyponatriémiu považovať za nezávislý prognostický faktor nemocničnej mortality [2]. Problematika hyponatriémie je aktuálna, čo dosvedčuje fakt, že v priebehu roku 2014 vyšli odporúčania európskych [11] aj amerických endokrinologických spoločností [4] ohľadom diagnostiky a liečby hyponatriémie, pričom sa tieto odporúčania odlišujú v niektorých postupoch. V našom článku vychádzame z európskych odporúčaní.

Patofyziológia a klinické príznaky hyponatriémie

Hyponatriémia je primárne poruchou vodného hospodárstva s relatívnym nadbytkom telesnej vody oproti obsahu telesného sodíka a draslíka a je zvyčajne asociovaná s poruchou vylučovania antidiuretického hormónu – vazopresínu. Zmeny sérovej koncentrácie nátría a s ním spojených aniónov spôsobujú zmeny sérovej osmolality. V rámci patofyziológie hyponatriémie je dô-

ležité odlišovať pojem celkovej sérovej osmolality od efektívnej osmolality – tonicity séra. **Celková osmolalita** je koncentrácia všetkých častíc v danom množstve vody (mmol/kg), bez ohľadu na to, či častice môžu alebo nemôžu prechádzať cez biologické membrány. **Tonicita séra** je počet častíc, ktoré sa podieľajú na presune vody medzi extracelulárnym a intracelulárnym priestorom, u membrán oddeľujúcich extracelulárny a intracelulárny priestor funkčne vyjadruje ich relatívnu priepustnosť pre častice [12]. Iba osmoticky efektívne častice vytvárajú osmoticky aktívny gradient cez bunkové membrány a spôsobujú pohyb vody medzi intracelulárnym a extracelulárnym priestorom. Vo väčšine prípadov hyponatriémie vzniká v dôsledku hypotonicity séra, čo spôsobuje príznaky opuchu buniek, hoci vzácné sa môže hyponatriémia vyskytovať aj pri izotonickom alebo hypertonickom sére, ak sérum obsahuje veľa prídavných osmoticky aktívnych častíc, ako je glukóza či manitol. Pri hyponatriémii sa stretávame aj so stavmi, pri ktorých je objem extracelulárnej tekutiny znížený, normálny alebo zvýšený. Hoci klinické zhodnotenie objemu vody u pacienta je v praxi často obtiažne, ukázalo sa, že koncept objemového statusu je užitočný, pretože pomáha pochopiť diagnostiku a následnú liečbu hypoosmolárnej hyponatriémie.

Regulácia príjmu vody a homeostáza

Sérová koncentrácia sodíka je daná relatívnym množstvom extracelulárnej vody k sodíku, môže byť regulovaná príjmom a výdajom vody. Hlavnými mechanizmami regulácie vodného metabolizmu sú **smäd** a **vyučovanie vazopresínu**, slúžia na minimalizáciu osmoticky indukovanej disrupcie buniek. Osmoreceptory, neuróny lokalizované v prednom hypotalame, detekujú zmeny v rozpínaní buniek v dôsledku zmien systémovej efektívnej osmolality. Zníženie rozpínania buniek spustí signalizáciu osmoreceptívnych neurónov, čo vedie k vzniku smädu a vyplavovaniu vazopresínu z podmozgovej žlázy. Vazopresín zvyšuje reabsorpciu vody z primárneho moču v distálnych tubuloch nefrónov a moč sa stáva viac koncentrovaný. Aby u človeka nepretrvával neustále smäd, prah na vyplavovanie vazopresínu je nižší ako prah na spustenie smädu [12]. Za bežných okolností vyplavovanie vazopresínu zo zadnej časti hypofýzy závisí na efektívnej osmolalite séra. Informáciu o osmolalite séra prenášajú centrálna a periférna osmoreceptory, ktoré exprimujú na povrchu svojich buniek iónové transmembránové kanály nazvané tranzientný receptorový napäťový vanilloid 1 a 4 (TRPV1 a TRPV4) [13,14]. Kationové kanály TRPV1 a TRPV4 premieňajú osmoticky navodené zmeny v bunkovom objeme na funkčne relevantné zmeny v membránovom potenciáli. Osmoticky aktivovaný kanál TRPV1 sa tvorí v magnocelulárnych bunkách a v cirkumventrikulárnych štruktúrach mozgu, ktoré produkujú aj vazopresín [15,16]. TRPV4 bol nedávno identifikovaný v torakálnych gangliách zadných miechových povrazcov [14]. Cirkulujúci objem snímajú na rozpínanie buniek citlivé receptory

v ľavej predsieni, karotickom sinuse a aortálnom oblúku. Pri vzostupe cirkulujúceho objemu aferentné nervové impulzy inhibujú sekréciu vazopresínu [12], naopak pri poklese objemu sa spomalí výtoková rýchlosť v oblasti receptorov a stúpa vazopresínová sekrécia [17]. Zníženie tlaku krvi už iba o 5 % mení sérovú koncentráciu vazopresínu, pričom vazopresín v krvi stúpa, tak ako tlak krvi postupne klesá, a predpokladá sa závislosť exponenciálneho tvaru medzi sérovou koncentráciou vazopresínu a percentuálnym poklesom stredného tepného tlaku krvi. Pretože osmoregulácia a baroregulácia sekrécie vazopresínu sú navzájom závislé mechanizmy, je exkrécia vody obličkami udržiavaná na nižšej hodnote sérovej osmolality, ktorá predstavuje osmolalitu ako pri mierne zníženom cirkulačnom objeme [18]. Ako sa cirkulačná hypovolémia zhoršuje, sérová koncentrácia vazopresínu dramaticky stúpa a baroregulácia preváži nad osmoregulačným systémom. Osmosenzitívne neuróny sú lokalizované v mozgu v subforinickej štruktúre a v organum vasculosum lamina terminalis. Tieto neuróny ležia navonok od mozgovo-krvnej bariéry, a preto integrujú informácie o osmolalite s endokrinnými signálmi vďaka hormónom ako angiotenzín II a atriálny nátriuretický peptid. Angiotenzín II priamo vplyva na osmoregulačné neuróny, zosilňuje pomerný vzťah medzi osmolalitou, receptorovým a akčným potenčionálom neurónov supraoptického jadra, hovoríme o **osmosenzorickej transdukcii** [19]. Zadná časť hypofýzy je jediným orgánom, kde dochádza k regulovanému uvoľňovaniu vazopresínu. Za patologických okolností môžu bunky hypofýzy aj iné bunky syntetizovať a uvoľňovať vazopresín nezávisle od sérovej koncentrácie alebo cirkulujúceho objemu. Tento stav po prvýkrát Schwartz a Bartter nazvali ako **syndróm neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)** [20]. Dnes už vieme, že genetické a farmakologické vplyvy môžu tiež zvýšiť permeabilitu vody v zberných kanálikoch obličiek za absencie vazopresínu, preto sa v súčasnosti preferuje termín **syndróm neadekvátnej antidiurézy (SIAD)**. Aby sa mohla reabsorbovať voda v zberných kanálikoch obličiek a koncentrovať moč, musia sa stať zberné kanálíky permeabilné pre vodu. Bazolaterálna membrána buniek je vždy permeabilná pre vodu prostredníctvom vodných kanálov akvaporínu 3 a 4. Vazopresín reguluje permeabilitu cez apikálnu membránu inzerciou akvaporínu 2. Vďaka priestorovej konfigurácii Henleho slučiek prechádzajú solúty z kôry obličky do drene a následná vysoká osmolalita drene obličiek zabezpečuje hnačiu silu potrebnú pre reabsorpciu vody zo zberných kanálikov [11]. Vzhľadom na reabsorpciu sodíka a urey z lúmenu, osmolalita špičky drene môže dosiahnuť v prípade deplécie vody až 1 200 mosm/l. Dreňovú osmolalitu určuje maximálna osmolalita moču a je ovplyvnená vazopresínom.

Pseudohyponatriémia

Pseudohyponatriémia je laboratórny artefakt, ktorý vzniká pri abnormálne vysokej koncentrácii lipidov alebo pro-

teínov v krvi, čo interferuje s presným meraním sodíka. S pseudohyponatriémiou sme sa často stretávali v minulosti pri meraniach sodíka pomocou plameňovej fotometrie, v súčasnosti sa koncentrácia sodíka meria podstatne senzitivnejšie ión selektívnymi elektródami. Pseudohyponatriémia sa však stále vyskytuje aj v dnešnej dobe [21]. Dôvodom je, že pri laboratórnom vyšetrení sú všetky vzorky žilovej krvi nariadené a pri počítaní koncentrácie sodíka sa vyžaduje konštantná distribúcia medzi vodou a pevnou fázou séra. Sérová osmolalita sa meria v nerozriedenej vzorke, a preto výsledok bude v medziach normy aj v prípade pseudohyponatriémie [21]. Ak meranie sérovej osmolality nie je k dispozícii, priama potenciometria s použitím analyzátoru krvných plynov odhalí skutočnú koncentráciu sodíka, pretože toto vyšetrenie tiež prebieha v nerozriedenej vzorke krvi.

Syndróm „reset osmostat“

Príčinou chronickej hyponatriémie v niektorých podmienkach je zmena nastavovacieho bodu a sklonu osmoregulačnej krivky v mechanizme regulácie osmolality, pričom reakcia osmoreceptorov na vylučovanie vazopresínu ostáva nedotknutá [12]. S týmto javom sa stretávame napr. v tehotenstve, počas ktorého je sérová koncentrácia sodíka znížená len o 4–5 mmol/l.

Izotonická hyponatriémia

U väčšiny pacientov sa stretávame s hypotonickou hyponatriémiou, čiže sú znížené sérová koncentrácia sodíka ako aj efektívna osmolalita. Niekedy sérum obsahuje ďalšie častice, ktoré zvyšujú efektívnu osmolalitu a znižujú sérovú koncentráciu sodíka pritiažením vody z intracelulárneho priestoru. Príkladom sú glukóza (hyperglykémia pri nekontrolovanom diabetes mellitus) [22], manitol a glycin (absorpcia zavlažovacích tekutín počas urologických a gynekologických operácií) [23,24]. Výsledkom je, že „translokačná“ hyponatriémia sa často mylne považuje za pseudohyponatriémiu, hoci pri pseudohyponatriémii je sérová osmolalita v norme a nevyskytujú sa žiadne presuny vody.

Hypertonická hyponatriémia

V prípadoch hyponatriémie indukovanej hyperglykémiou je hyponatriémia spôsobená dilúciou v dôsledku hyperosmolality. Je dôležité odlišovať meranú osmolalitu séra od efektívnej osmolality [25]. Ako sa voda vracia do intracelulárneho priestoru počas liečby hyperglykémie, mala by sa sérová koncentrácia sodíka zvyšovať, čo vedie ku konštantnej efektívnej osmolalite. Ak tomu tak nie je, môže vzniknúť edém mozgu v dôsledku príliš rýchleho zníženia efektívnej osmolality [26].

Hypotonická hyponatriémia so zníženým objemom extracelulárnej tekutiny

Pri hypotonickej hyponatriémii je znížený extracelulárny objem tekutín s alebo bez deficitu sodíka, čím sa môže výrazne zvýšiť sekrécia vazopresínu. To vedie k zadržiavaniu vody napriek hypotonicitě séra. Z hla-

diska osmoregulácie je toto uvoľnenie vazopresínu síce nevhodné, ale je dôležité na zachovanie intravaskulárneho objemu.

Extrarenálne straty sodíka

K stratám sodíka gastrointestinálnym traktom dochádza pri hnačkách a zvracaní. Pri početných hnačkách obličky zadržiavajú sodík v snahe zachovať potrebnú hladinu sodíka, preto koncentrácia sodíka v moči je nízka. V prípade zvracania metabolická alkalóza spôsobí straty sodíka obličkami, pretože sodík sprevádza bikarbonát odchádzajúci močom napriek aktivovanému renín-angiotenzínovému systému. **Transdermálne straty sodíka** pozorujeme pri porušenej kožnej bariére pri rozsiahlych popáleninách a pri cystickej fibróze, kedy dochádza k poruchám reabsorpcie sodíka v potných žľazách.

Renálne straty sodíka

Diuretiká, najmä tiazidové, vedú k strate sodíka, ku zníženiu objemu extracelulárnej tekutiny a následne sa uvoľňuje vazopresín. Predpokladá sa, že tiazidy dokážu priamo indukovať uvoľnenie vazopresínu alebo zvyšujú vnímavosť zberných kanálikov na cirkulujúci vazopresín. Tento efekt diuretik sa prejaví len u časti pacientov [27]. Slučkové diuretiká hyponatriémii spôsobujú iba výnimočne, pretože redukujú osmolalitu v dreni obličiek a znižujú ich schopnosť koncentrovať moč [28]. Pri **primárnom hypoaldosteronizme** sa hypovolemická hyponatriémia vyskytne ako prvý a často jediný príznak ochorenia. **Syndróm cerebrálnej straty soli** (CSWS – cerebral salt-wasting syndrome) pri subarachnoidálnom krvácaní, traumách hlavy, nádoroch centrálnej nervovej sústavy (CNS), neurochirurgických zákrokoch vzniká v dôsledku zvýšených hladín nátriuretického peptidu. Diagnostika CSWS je obťažná, preto je v klinickej praxi naddiagnostikovaným ochorením, často sa zamieňa za syndróm inadekvátnej diurézy a sekundárnu adrenálnu insuficienciu [29]. **Nefropatie asociované so stratou soli** ako tubulopatie po chemoterapii, analgetické nefropatie či cystické ochorenie obličiek sú stavy, pri ktorých oblička stratila schopnosť reabsorbovať primerané množstvo sodíka [30]. **Straty do tretieho priestoru** môžu výrazne znížiť cirkulujúci objem únikom tekutiny z ciev s následnou aktiváciou baroreceptorov a uvoľnením vazopresínu, čo môže mať za následok zníženie sérovej hladiny sodíka. Patria sem ileózne stavy, pankreatitída, sepsa alebo traumy, pričom podávanie hypotonických tekutín hyponatriémii len prehlbi.

Hypotonická hyponatriémia s normálnym objemom extracelulárnej tekutiny

Euolemická hyponatriémia je zapríčinená absolútnym zvýšením telesnej vody z nadmerného príjmu tekutín a zároveň je prítomná porucha exkrécie čistej vody, a to buď z dôvodu neprimeranej sekrécie vazopresínu alebo z nedostatočného príjmu solútov. Pri **SIAD** je vylučovanie vazopresínu nezávislé od tonicity séra a celkového objemu tekutín, pričom sa vazopresín

uvoľňuje z hypofýzy či z ektopického ložiska. Eventuálne SIAD vzniká zo zvýšenej aktivity vazopresínu v zberných kanálikoch alebo pri mutácii napäťového receptora 2 [31]. SIAD ostáva exklúznou diagnózou a stále sú platné diagnostické kritériá navrhnuté Bartterom a Schwartzom [20] (tab. 1). Celková anestézia, nauzea, bolesť, stres a rozličné medikamenty sú u hospitalizovaných pacientov nešpecifické, ale potentné stimuly pre sekréciu vazopresínu, ktoré sú častými príčinami SIAD. Najčastejšími príčinami SIAD sú malobunkové karcinómy pľúc, karcinómy tráviaceho traktu, zápaly pľúc, ochorenia CNS a lieky ako selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu, antiepileptiká, chemoterapeutiká, analógy vazopresínu [32]. Nedávno boli zistené aj genetické poruchy spôsobujúce SIAD [33]. Pri sekundárnej adrenálnej insuficiencii nie je zníženie aldosterónu tak výrazné ako pri primárnej forme, a preto nie sú dôvodom hyponatriémie straty sodíka obličkami, ale hypokorticismus pri nedostatočnej sekrécii adrenokortikotropného hormónu. Za normálnych okolností kortizol potláča tvorbu vazopresínu v hypotalame. Trvale nízke hodnoty kortizolu nedokážu adekvátne potlačiť tvorbu vazopresínu a k hyponatriémii dochádza podobne ako pri SIAD [34]. **Hypotyreóza** je iba zriedkavo príčinou klinicky závažnej hyponatriémie, hoci je zahrnutá vo všetkých diagnostických postupoch. Zistilo sa, že zníženie sérovej koncentrácie sodíka o 0,14 mmol/l je sprevádzané vzostupom tyreostimulačného hormónu o 10 mU/l [35]. Hyponatriémia sa môže vyskytnúť pri myxedéme ako následok zníženého srdcového výdaja a glomerulárnej filtrácie. Príčinou euvolemickej hyponatriémie je aj **nadmerný príjem bezsolútovej vody**. Aktivita vazopresínu chýba, osmolalita moču je veľmi nízka, zvyčajne pod 100 mmol/kg.

Tab. 1. Diagnostické kritériá syndrómu neadekvátnej antidiurézy. Upravené podľa [20]

základné kritériá	tonicita séra < 275 mosm/kg
	osmolalita moču > 100 mosm/kg
	klinická euvolemia
	koncentrácia sodíka v moči viac ako 30 mmol/l pri normálnom perorálnom príjme solútov a vody
	absencia nedostatočnosti nadobličiek, obličiek, štítnej žľazy a hypofýzy
	žiadne užívanie diuretík v blízkej minulosti
podporné kritériá	sérová kyselina močová < 240 μmol/l
	sérová močovina < 3,6 mmol/l
	neúspešná korekcia hyponatriémie po 0,9% fyziologickom roztoke
	frakčná exkrécia sodíka > 0,5 %
	frakčná exkrécia močoviny > 55 %
	frakčná exkrécia kyseliny močovej > 12 %
	korekcia hyponatriémie po reštrikcii tekutín

Pri primárnej polydypsii, často v rámci základného psychiatrického ochorenia, prijme pacient viac vody ako môžu obličky vylúčiť. Na hyponatriémii sa v tomto prípade najviac podieľa príjem nadmerného množstva vody, ale môžu sa pridružiť aj straty solútov obličkami alebo získané zhoršenie exkrécie čistej vody [36]. Množstvo vody, ktorú môžu obličky denne odstrániť, závisí od vylučovania solútov, a tým aj od ich príjmu. Ak je príjem solútov relatívne nízky vzhľadom k prijatej vode, môže dochádzať k hyponatriémii z nadmerného príjmu vody, ktorú pozorujeme napr. u pacientov s anorexiou, s takzvanou „čaj a toast“ hyponatriémiou a pivnou potomániou (hyponatriémia pri notorickom pití piva).

Hyponatrická hyponatriémia so zvýšeným objemom extracelulárnej tekutiny

Renálne zlyhávania

Pri poklese glomerulárnej filtrácie sa znižuje schopnosť obličiek vylučovať čistú vodu a v pokročilom štádiu obličkového ochorenia sa už osmolalita moču približuje osmolalite séra. Na vylučovaní čistej vody sa nepodieľa vazopresín, ale závisí od počtu vylúčených solútov. Pri nedodržaní reštrikcie tekutín dôjde ľahko k rozvoju hyponatriémie.

Srdcové zlyhávania

Približne 20–30 % pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním triedy NYHA III-IV má hyponatriémiu, čo je spojené so závažnejším zlyháváním srdca. U takýchto pacientov stúpa mortalita, pričom ostáva neobjasnené, či hyponatriémia odráža závažnosť ochorenia, alebo je jeho následkom [37]. Hoci retencia sodíka obličkami vedie k zvýšeniu objemu extracelulárnej tekutiny, efektívny objem cirkulujúcej krvi je znížený v dôsledku nedostatočného srdcového výdaja, a to vyvolá vylučovanie vazopresínu hypofýzou cez baroreceptory mediovaných humórnu aktivitu. Súčasne sa aktivuje systém renín-angiotenzín a zvýšené vylučovanie vazopresínu spôsobí retenciu sodíka obličkami a zvýši osmolalitu moču. Ku vzniku hyponatriémie u pacientov so srdcovým zlyháváním môže prispieť aj užívanie diuretík.

Pečeňové zlyhanie

Systémová vazodilatácia a arteriovenózne skraty pri cirhóze pečene znižujú cirkulujúci objem a uvoľnením vazopresínu dochádza k retencii vody, pričom ku vzniku hyponatriémie prispieva aj užívanie diuretík [38].

Nefrotický syndróm

Pri nefrotickom syndróme znížený onkotický tlak môže vyvolať pokles objemu cirkulujúcej krvi a následná sekrécia vazopresínu sa podieľa na vzniku hyponatriémie. Sklon ku zadržiavaniu vody je spojený s retenciou sodíka, čo vyžaduje často intenzívnejšiu diuretickú liečbu.

Diagnostický algoritmus hyponatriémie

Na začiatku celého diagnostického procesu je nutné zaklasifikovať hyponatriémiu. Hyponatriémiu delíme z viacerých hľadísk. Podľa biochemickej závažnosti na **ľahkú**

(130–135 mmol/l), **stredne ťažkú** (125–130 mmol/l) a **ťažkú** (pod 125 mmol/l). Podľa doby trvania na **akútnu** (dokumentovaná existencia < 48 hod) a **chronickú** (dokumentovaná existencia > 48 hod). Ak z časového hľadiska nemožno hyponatriémiu určiť jednoznačne, považujeme ju za chronickú dovtedy, kým nepreukážeme opak (tab. 2). Príznaky hyponatriémie sa líšia od **ľahkých** (apatia, porucha pozornosti), cez **stredne závažné** (bolesť hlavy, zmätenosť, dezorientácia, nauzea, kognitívny deficit, instabilita, pády) až po **ťažké** (vracanie, kŕče, kardiorespiračné poruchy, porucha vedomia až smrť) (tab. 3). Podľa klinických príznakov delíme hyponatriémiu na **stredne závažne symptomatickú** a **závažne symptomatickú**, čo znamená akýkoľvek biochemický stupeň hyponatriémie v prítomnosti stredne závažných alebo závažných symptómov hyponatriémie [11]. Závažnosť príznakov hyponatriémie závisí aj od rýchlosti jej vzniku. Pacienti s chronickou hyponatriémiou sú dobre adaptovaní na nižšie hodnoty sodíka, majú zvyčajne ľahké prejavy. U pacientov s akútnou formou hyponatriémie sa môžu prejaviť aj ťažšie príznaky pri hodnotách sodíka v rozmedzí ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Závažné príznaky akútnej hyponatriémie sú vyvolané opuchom mozgu a zvýšeným intrakraniálnym tlakom. Pri chronickej hyponatriémii sa mozgové bunky prispôbia zníženému

Tab. 2. Lieky a stavy spojené s akútnou hyponatriémiou. Upravené podľa [11]

pooperačné obdobie
obdobie po resekcii prostaty, endoskopickej resekcii maternice
polydipsia
cvičenie, fyzická záťaž
nedávny predpis thiazidových diuretík
3,4-metyléndioxy-N-metylamfetamín (droga extáza)
příprava na kolonoskopické vyšetrenie
cyklofosamid intravenózne
oxytocín
nedávno začatá liečba dezmozopresínom
nedávna liečba terlipresínom, vazopresínom

Tab. 3. Klasifikácia príznakov hyponatriémie. Upravené podľa [11]

závažnosť príznakov	príznak
stredne závažné	nauzea bez zvracania zmätenosť bolesť hlavy
závažné	vracanie kardiorespiračné ťažkosti abnormálna a hlboká somnolencia neurologické záchvaty kóma (GCS ≤ 8)

množstvu sodíka a uvoľní z intracelulárnych priestorov do svojho okolia osmoticky aktívne častice (sodík, draslík, chloridy a organické látky), ktoré redukovú opuch mozgu. Tento proces trvá zvyčajne 24–48 hod. Pri neopatrnej rýchlej korekcii natriémie sa voda z mozgovej bunky presunie do extracelulárneho priestoru, dochádza k prudkému zmenšeniu mozgových buniek a k osmotickej demyelinizácii, predilekčne v ponse a predĺženej mieche (pontínna a extrapontínna myelinolýza). Najviac sú ohrození pacienti v septickom stave, s abúzom alkoholu, s malnutríciou a onkologickí pacienti [39]. Od pojmu asymptomatická hyponatriémia sa v súčasnosti upúšťa, pretože v striktnom zmysle slova hyponatriémia nie je nikdy bez príznakov. Veľmi limitované a subklinické znaky ako napr. mierne poruchy sústredenia sú pozorované pri ľahkých hyponatriémiách [40]. Mnoho tradičných diagnostických algoritmov hyponatriémie ako aj americké odporúčania začínajú zhodnotením objemového statusu pacienta lekárom na základe anamnézy, klinického vyšetrenia a laboratórných ukazovateľov. Následne sa zatriedi hyponatriémia na hypovolemickú, euovolemickú alebo hypervolemickú [4]. Často však nie je jasné, či objemový status znamená objem extracelulárnej tekutiny, cirkulujúci efektívny objem alebo celkové množstvo telesnej vody. Navyše senzitivita a špecifita klinického zhodnotenia objemového statusu sú nízke, čo potencionálne vedie k nesprávnej diagnostike príčin hyponatriémie [41]. Dôležité je uvedomiť si, že diagnostika hyponatriémie je zložitá, žiadna klasifikácia nie je stopercentne spoľahlivá a príčiny hyponatriémie môžu byť aj kombinované. Podľa európskych odporúčaní je nutné potvrdiť hypotonickú a vylúčiť non-hypotonickú hyponatriémiu. Tonicitu séra možno vypočítať pomocou rovnice:

$$\text{efektívna osmolalita (mmol/kg H}_2\text{O)} = 2 \times [\text{sérová koncentrácia Na (mmol/l)} + \text{sérová koncentrácia K (mmol/l)}] + \text{sérová koncentrácia glukózy (mmol/l)}$$

Ak je prítomná hyperglykémia, treba korigovať hodnotu natriémie vzhľadom na hyperglykémiu podľa vzorca [22]:

$$\text{nameraná sérová koncentrácia sodíka v mmol/l} + 2,4 \times (\text{sérová koncentrácia glukózy v mmol/l} - 5,5)/5,5 \text{ mmol/l}$$

Po potvrdení hypotonickej hyponatriémie sa hodnotí osmolalita moču. Vzorka moču by mala byť odobratá súčasne so vzorkou krvi, pričom osmolalita moču aj koncentrácia sodíka v moči sa vyšetrujú z tej istej vzorky moču. Ak je osmolalita moču ≤ 100 mmol/kg, odporúča sa akceptovať za príčinu hyponatriémie relatívny nadbytok prijatej vody, ak je osmolalita moču > 100 mmol/kg, musí sa zhodnotiť koncentrácia sodíka v moči. Ak je koncentrácia sodíka v moči ≤ 30 mmol/l, za príčinu hyponatriémie sa predpokladá nízky efektívny artériový objem. Ak je koncentrácia sodíka v moči > 30 mmol/l, zhodnotí sa množstvo extracelulárnej tekutiny, vylúčia sa iné príčiny hypotonickej hyponatriémie pred vyslovením diagnózy

SIAD, pričom možno použiť klasické diagnostické kritéria SIAD (tab. 1) a uvažia sa známe príčiny SIAD. V rámci potvrdenia diagnózy SIAD sa už neodporúča merať koncentráciu vazopresínu. Pri diagnostike netreba opomínať primárnu alebo sekundárnu adrenálnu insuficienciu. Primárna adrenálna insuficiencia sa často prezentuje hyperkaliémiou a ortostatickou hypotenziou, ale tiež sa môže vyskytovať bez znakov redukovanej extracelulárnej tekutiny a môže tak pripomínať SIAD. U pacientov užívajúcich diuretiká je nutné opatrne hodnotiť koncentráciu sodíka v moči > 30 mmol/l [42]. U týchto pacientov na odlíšenie redukovaného efektívneho cirkulujúceho objemu od SIAD sa za lepší parameter považuje frakčná exkrécia kyseliny močovej < 12 % ako močová koncentrácia sodíka [43]. CSWS je raritným ochorením u pacientov s intrakraniálnym poškodením, pri ktorom sa v dôsledku veľkej natriúrey redukuje objem extracelulárnej tekutiny, preto patognomické pre CSWS sú veľmi vysoká koncentrácia sodíka v moči, vysoká sérová koncentrácia urey, ortostatická hypotenzia a nízky centrálny venózný tlak (tab. 5).

Tab. 4. Diagnostické rozdiely medzi SIADH a CSWS.
Upravené podľa [29]

	SIADH	CSWS
sérová koncentrácia urey	normálna – nízka	normálna – vysoká
sérová koncentrácia kyseliny močovej	nízka	nízka
objem moču	normálny – nízky	vysoký
močová koncentrácia sodíka	> 30 mmol/l	> 30 mmol/l
tlak krvi	normálny	normálny – ortostatická hypotenzia
centrálny venózný tlak	normálny	nízky

Terapeutický algoritmus hyponatriémie

Pri zostavovaní najnovších odporúčaní ohľadom liečby hyponatriémie európski klinickí a vedeckí pracovníci vychádzali z úvahy, že pri výskyte hyponatriémie so závažnými alebo so stredne závažnými klinickými príznakmi preváži riziko opuchu mozgu nad rizikom osmotickej demyelinizácie [11]. Tieto skutočnosti odôvodňujú urgentné podanie liečby bez ohľadu na biochemickú závažnosť a dobu trvania hyponatriémie. Kľúčové pre správnu interpretáciu liečebného algoritmu je správne zatriediť hyponatriémiu podľa závažnosti príznakov, a preto musí byť isté, že príznaky sú naozaj spôsobené hyponatriémiou.

3% roztok NaCl používaný v liečbe hyponatriémie nie je v našich podmienkach komerčne vyrábaný, preto je nutné si ho v bežnej klinickej praxi pripraviť z dostupných foriem roztokov NaCl: 320 ml 3% roztoku NaCl získame pridaním 70 ml 10% NaCl do 250 ml 0,9% NaCl.

Liečba hyponatriémie so závažnými príznakmi

Liečebný manažment počas 1. hodiny začína bez ohľadu na dobu trvania hyponatriémie podaním 150 ml 3% hypertonického solného roztoku intravenózne v priebehu 20 min s následnou kontrolou sérovej hladiny sodíka. Tieto dva kroky, podanie roztoku a kontrola natriémie, sa opakujú dovtedy, kým sa nedosiahne vzostup sérovej koncentrácie sodíka o 5 mmol/l počas 1. hodiny. Liečba pacientov so závažnými príznakmi hyponatriémie musí prebiehať za súčasného monitorovania klinického stavu a kontroly biochemických ukazovateľov. Ak po navýšení natriémie o 5 mmol/l dôjde ku zlepšeniu klinického stavu a zmierneniu príznakov, preruší sa podávanie hypertonického roztoku a pokračuje sa vo vnútrožilovom podávaní 0,9% roztoku NaCl až do zistenia príčiny hyponatriémie s cieľom stabilizovať hladinu sodíka. V priebehu prvých 24 hod sa odporúča vzostup sodíka o 10 mmol/l, počas ďalších 24 hod o 8 mmol/l za

Tab. 5. Rozdiely medzi americkými a európskymi algoritmami v diagnostike a v liečbe hyponatriémie

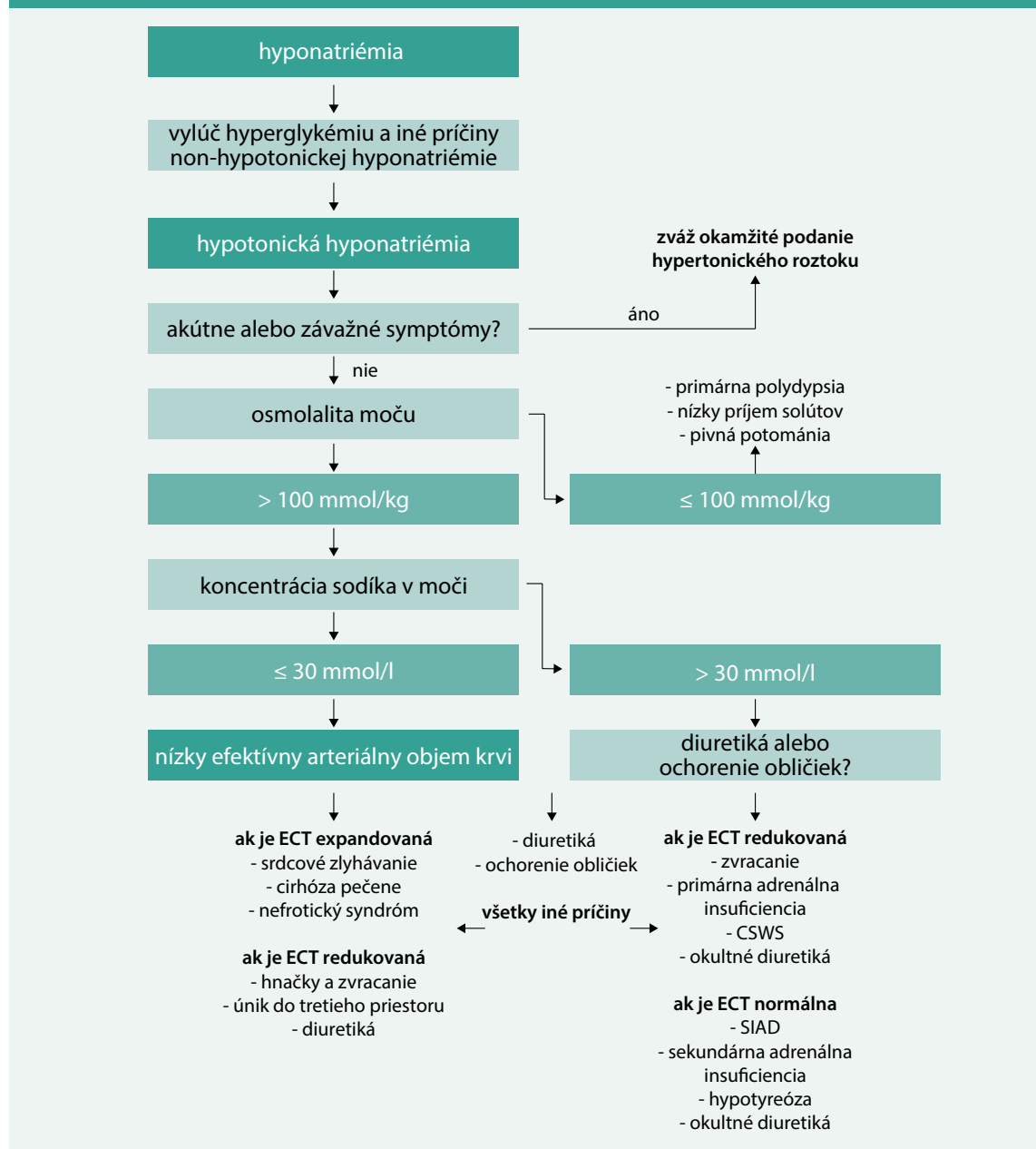
	európske odporúčania [11]	americké odporúčania [4]
diagnostika	v popredí určenie tonicity séra	v popredí zhodnotenie objemového statusu pacienta
	zatriedenie hyponatriémie na hypotonickú a non-hypotonickú	zatriedenie hyponatriémie na hypovolemickú, euovolemickú a hypervolemickú
liečba		
akútna hyponatriémia	150 ml 3% NaCl/20 min i.v. cieľ ↑ Na o 5 mmol/l za 1. hod ↑ Na max. o 10 mmol/l za 1. deň ↑ Na o 8 mmol/l za ďalšie dni	100 ml 3% NaCl/10 min i.v. cieľ ↑ Na o 4–6 mmol/l za 1. hod ↑ Na max o 8 mmol/l za 1. deň s vysokým rizikom demyelinizačného syndrómu, inak ↑ Na o 12 mmol/l za 24 hod
chronická hyponatriémia	cieľ max ↑ Na o 10 mmol/l za 24 hod	cieľ ↑ Na o 4–8 mmol/l za 24 hod s vysokým rizikom demyelinizačného syndrómu, inak ↑ Na o 10–12 mmol/l za 24 hod
použitie vaptánov	nie	áno
použitie demeklocyklinu	nie	áno

deň až do dosiahnutia hladiny sodíka 130 mmol/l. Kontroly sodíka sú potrebné každých 6 hod, po stabilizácii hladín stačia denne laboratórne kontroly. Ak nedôjde ku zlepšeniu príznakov po navýšení natriémie o 5 mmol/l za 1. hodinu, pokračuje sa v podávaní 3% hypertonickeho solného roztoku. Kontrola hladiny sérového sodíka počas podávania 3% roztoku je nutná každé 4 hod. Zároveň je potrebné pátrať po ďalších možných príčinách stavu. Infúziu prerušíme pri zlepšení príznakov, zvýšení hladiny celkového sodíka o 10 mmol/l alebo ak koncentrácia sodíka dosiahne 130 mmol/l.

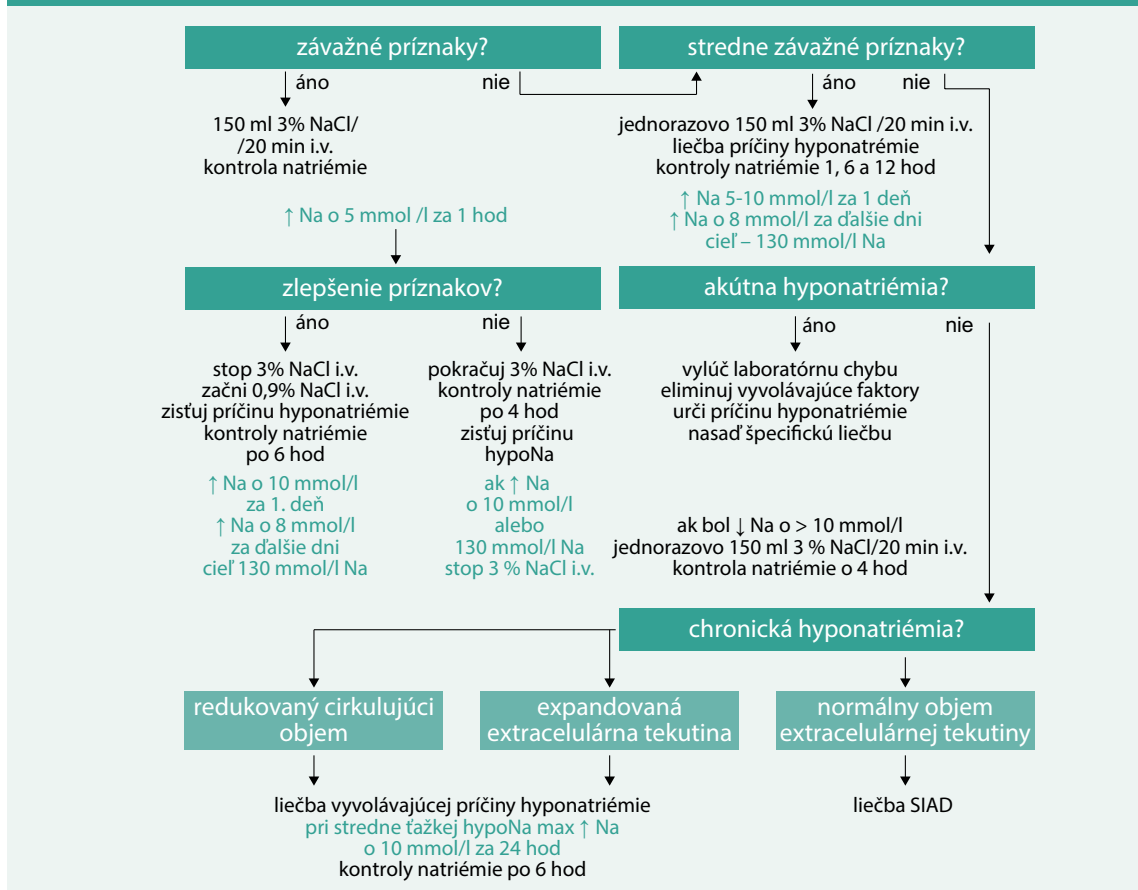
Liečba hyponatriémie so stredne závažnými príznakmi

Nutné je rýchle diagnostické zhodnotenie príčin hyponatriémie, odstrániť možné vyvolávajúce faktory a začať špecifickú liečbu. Liečba sa začína jednorazovým podaním 150 ml 3% hypertonickeho solného roztoku vnútrožilovo v priebehu 20 min, následne je snaha ďalšou liečbou zvýšiť hladinu sodíka o 5 mmol/l za prvých 24 hod, maximálne však do 10 mmol/l. Počas ďalších 24 hod sa pokračuje v liečbe s cieľom zvýšiť natriémiu o 8 mmol/l až do dosiahnutia sérovej koncentrácie sodíka 130 mmol/l.

Obr. 1. Diagnostický algoritmus. Upravené podľa [11]



Obr. 2. Terapeutický algoritmus



Laboratórne kontroly sa realizujú po 1, 6 a 12 hod. Ak sa pri zvyšovaní hladín sodíka nezlepšuje klinický stav pacienta, musia sa prehodnotiť iné príčiny klinických ťažkostí pacienta.

Liečba akútnej hyponatriémie bez závažných a stredne závažných príznakov

Ak sa vylúči možná laboratórna chyba, eliminujú sa vyvolávajúce faktory, neodkladne sa diagnosticky zhodnotí príčina hyponatriémie a nasadí sa špecifická liečba. Ak je pokles sodíka viac ako 10 mmol/l, liečba sa začne jednorazovo podaním infúzie 3% hypertonického soľného roztoku v priebehu 20 min s kontrolou sérovej hladiny sodíka o 4 hod.

Liečba chronickej hyponatriémie bez závažných a stredne závažných príznakov

Hneď na začiatku sa vylúčia faktory prispievajúce ku vzniku hyponatriémie a začne sa špecifická liečba. Pri hyponatriémii ľahkého stupňa je cieľom liečby hlavne korekcia natriémie. Pri stredne ťažkej a ťažkej hyponatriémii nesmie byť korekcia o viac ako 10 mmol/l za deň s biochemickou kontrolou hladín sodíka každých 6 hod. V prípade nelepšenia stavu je nutné prehodno-

tiť diagnostický postup a konzultovať so špecialistami. Pri zvýšenom objeme extracelulárnej tekutiny je nutná reštrikcia tekutín, aby sa zabránilo ďalšiemu preťažovaniu tekutinou, a liečba základného ochorenia. Antagonisty V2-receptorov vazopresínu (vaptány) sa v liečbe hyponatriémie podľa európskych expertov neodporúčajú. U pacientov liečených vaptánmi bol zaznamenaný zvýšený počet úmrtí v porovnaní s pacientmi liečených placebom [44,45]. Vaptány sa spájajú s vysokým rizikom rapídnej korekcie hyponatriémie a s následným rizikom neurologických komplikácií. Tiež existujú obavy z toxicity vaptánov, napr. z hepatotoxicity tolvaptánu podľa vyhlásení amerického úradu Food and Drug Administration z roku 2013. Rovnako sa pri akejkoľvek závažnosti hyponatriémie neodporúča použiť lítium ani tetracyklínový derivát demeklocyklín, pretože boli hlásené viaceré nežiaduce účinky [46,47]. Pri liečbe pacientov so SIAD so stredne ťažkou až ťažkou hyponatriémiou sa pristupuje najskôr ku reštrikcii tekutín. Rovnaký efekt sa dosiahne zvýšením perorálneho príjmu solí: 0,25–0,50 g urey na kg telesnej hmotnosti (1 vrecúško urey zarobené lekárnikom obsahuje 10 g urey + 2 g NaHCO₃ + 1,5 g kyseliny citrónovej + 200 mg sacharózy v 50–100 ml vody) alebo kombiná-

cia nízkych dávok slučkových diuretík a kuchynskej soli. Ani u SIAD sa podávanie vaptánov, demeclocyklinu a lítia neodporúča. V prípade nízkeho extracelulárneho objemu je dôležitá náhrada tekutín vo forme intravenózneho podania 0,9% fyziologického roztoku alebo iného vhodného kryštaloidu v dávke 0,5–1,0 ml na kg telesnej hmotnosti za hod. Zabráni sa tak zároveň hroziacemu poklesu hladiny sodíka v plazme. V prípade rýchlej korekcie sodíka o viac ako 10 mmol/l za prvých 24 hod a viac ako 8 mmol/l za ďalšie dni sa odporúča prerušiť podávanú terapiu a zväziť podanie bezsolútovej vody, napr. roztokov glukózy, event. sa odporúča intravenózne podanie dezmozpresínu. Pri tejto korekcii je nutné prísne sledovať bilanciáciu tekutín (obr. 2). Americké odporúčania ohľadom liečby hyponatriémie tiež vychádzajú zo závažnosti symptómov hyponatriémie a jej dĺžky trvania. Od európskych algoritmov sa odlišujú prevažne v malých detailoch (tab. 5), hlavným rozdielom je, že sa v nich stále odporúča používanie vaptánov a demeclocyklinu pri chronickej hyponatriémii.

Záver

Hyponatriémia je v klinickej praxi častým fenoménom, ktorý zvyšuje morbiditu a mortalitu pacientov nezávisle od pridružených komorbidít. Novými a stále prebiehajúcimi bádaniami sa dopĺňajú informácie o zložitom patofyziologickom mechanizme vzniku hyponatriémie. Posledné európske odporúčania z roku 2014 ohľadom diagnostiky a liečby hyponatriémie sú dostatočne vyčerpávajúce a sú užitočným nástrojom pre lekárov v klinickej praxi. Odstránenie všeobecne používaného pojmu asymptomatická hyponatriémia sa zdá byť dobrým krokom v problematike hyponatriémie. Odporúčania proti užívaniu vazopresínových antagonistov v liečbe chronickej hyponatriémie sú adekvátne z viacerých už spomínaných príčin, v neposlednom rade je to nedostatok komparatívnych štúdií vaptány versus štandardná liečba a vysoká ekonomická záťaž týchto medikamentov. V algoritmoch je odporúčané okamžite podať hypertenzný roztok sodíka u pacientov so závažnými a stredne závažnými príznakmi, čo je dosť praktické v porovnaní so zložitým prepočítavaním vzorcov, ako bolo odporúčané v minulosti. Problematické sa v odporúčaníach javí používanie 0,9% roztoku NaCl tzv. fyziologického roztoku, ktorý má nefyziologickú vysokú koncentráciu sodíka a chloridov. Jeho používanie je spojené s rizikom prestrelenia korekcie natriémie, pričom to platí najmä pre stavy spojené s deficitom extracelulárnej tekutiny, kedy potlačenie vazopresínu vedie ku zvýšenej exkrécii bezsolútovej vody obličkami s rizikom prudkého vzostupu natriémie. Vhodnejšie a stále viac akceptované riešenie je používanie balancovaných kryštaloidov s fyziologickou koncentráciou sodíka, hoci definitívne vedecké dôkazy nám nateraz chýbajú. Nevýhodou týchto európskych algoritmov je, že nie všetky odporúčania majú najvyšší stupeň medicíny dôkazov, čo zdôrazňuje potrebu ďalšieho výskumu, najmä vo forme prospektívnych kontrolovaných štúdií.

Literatúra

- Whelan B, Bennett K, O'Riordan D et al. Serum sodium as a risk factor for in-hospital mortality in acute unselected general medical patients. *QJM* 2009; 102(3): 175–182.
- Šturdík I, Adamcova M, Kollerová J et al. Hyponatraemia is an independent predictor of in-hospital mortality. *Eur J Intern Med* 2014; 25(4): 379–382.
- Rudnay M, Lazurova I. Prevalence of hyponatremia in patients on department of internal medicine. *Vnitř Lék* 2013; 59(19): 876–879.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A et al. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. *Am J Med* 2013; 126(10 Suppl 1): S1–S42.
- Serste T, Gustot T, Rautou PE et al. Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 2012; 57(2): 274–280.
- Wald R, Jaber BL, Price LL et al. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170(3): 294–302.
- Cardenas A, Gines P. Management of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2011; 60(3): 412–421.
- Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU et al. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(5): 960–965.
- Baran D, Hutchinson TA. The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clin Nephrol* 1984; 22(2): 72–76.
- Saeed BO, Beaumont D, Handley GH et al. Severe hyponatraemia: investigation and management in a district general hospital. *J Clin Pathol* 2002; 55(12): 893–896.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(3): G1–G47.
- Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17(4): 471–503.
- Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(7): 519–531.
- Lechner SG, Markworth S, Poole K et al. The molecular and cellular identity of peripheral osmoreceptors. *Neuron* 2011; 69(2): 332–344.
- Sharif Naeini R, Witty MF, Seguela P et al. An N-terminal variant of Trpv1 channel is required for osmosensory transduction. *Nat Neurosci* 2006; 9(1): 93–98.
- Ciura S, Bourque CW. Transient receptor potential vanilloid 1 is required for intrinsic osmoreception in organum vasculosum lamina terminalis neurons and for normal thirst responses to systemic hyperosmolality. *J Neurosci* 2006; 26(35): 9069–9075.
- Norsk P. Influence of low- and high-pressure baroreflexes on vasopressin release in humans. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121(Suppl 1): 3–27.
- Robertson GL. Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. *J Lab Clin Med* 1983; 101(3): 351–371.
- Zhang Z, Bourque CW. Amplification of transducer gain by angiotensin II-mediated enhancement of cortical actin density in osmosensory neurons. *J Neurosci* 2006; 26(38): 9536–9544.
- 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(4): 529–542.
- Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Clinical problem-solving. *Mind the gap. N Engl J Med* 2003; 349(15): 1465–1469.
- Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106(4): 399–403.
- Desmond J. Serum osmolality and plasma electrolytes in patients who develop dilutional hyponatremia during transurethral resection. *Can J Surg* 1970; 13(2): 116–121.
- Aviram A, Pfau A, Czaczkes JW et al. Hyperosmolality with hyponatremia, caused by inappropriate administration of mannitol. *Am J Med* 1967; 42(4): 648–650.

25. Carloti AP, Bohn D, Mallie JP et al. Tonicity balance, and not electrolyte-free water calculations, more accurately guides therapy for acute changes in natremia. *Intensive Care Med* 2001; 27(5): 921–924.
26. Hoorn EJ, Carloti AP, Costa LA et al. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2007; 150(5): 467–473.
27. Friedman E, Shadel M, Halkin H et al. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1989; 110(1): 24–30.
28. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103(2): 601–606.
29. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J* 2009; 85(1002): 171–175.
30. Hamdi T, Latta S, Jallad B et al. Cisplatin-induced renal salt wasting syndrome. *South Med J* 2010; 103(8): 793–799.
31. Verbalis JG. Whole-body volume regulation and escape from anti-diuresis. *Am J Med* 2006; 119(7 Suppl 1): S21–S29.
32. Dedinska I, Manka V, Sagova I et al. Hyponatremia – carbamazepine medication complications. *Vnitř Lék* 2012; 58(1): 72–75.
33. Tian W, Fu Y, Garcia-Elias A et al. A loss-of-function nonsynonymous polymorphism in the osmoregulatory TRPV4 gene is associated with human hyponatremia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(33): 14034–14039.
34. Faustini-Fustini M, Anagni M. Beyond semantics: defining hyponatremia in secondary adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(3): 267–269.
35. Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64(5): 598–599.
36. Musch W, Xhaet O, Decaux G. Solute loss plays a major role in polydipsia-related hyponatraemia of both water drinkers and beer drinkers. *QJM* 2003; 96(6): 421–426.
37. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S et al. Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166(7): 781–786.
38. Goland S, Naugolny V, Korbut Z et al. Appropriateness and complications of the use of spironolactone in patients treated in a heart failure clinic. *Eur J Intern Med* 2011; 22(4): 424–427.
39. Jiskra J. Hyponatremie: diagnostický postup a nové léčebné možnosti. Hyponatremia: diagnostic process and new therapeutic approaches. *Interní Med* 2012; 14(8 a 9): 312–317.
40. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119(1): 71. e1–e8.
41. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM*; 2005; 98(7): 529–540.
42. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (1). *N Engl J Med* 1988; 319(16): 1065–1072.
43. Fenske W, Stork S, Koschker AC et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 2991–2997.
44. Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghide M et al. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(2): 325–337.
45. Jaber BL, Almarzouqi L, Borgi L et al. Short-term efficacy and safety of vasopressin receptor antagonists for treatment of hyponatremia. *Am J Med* 2011; 124(10): 977. e1–e9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.04.028>>.
46. De Troyer A. Demeclocycline. Treatment for syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *JAMA* 1977; 237(25): 2723–2726.
47. Carrilho F, Bosch J, Arroyo V et al. Renal failure associated with demeclocycline in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1977; 87(2): 195–197.

MUDr. Igor Šturdík

✉ igor.sturdik@gmail.com

V. interná klinika LF UK a UN, Bratislava, Slovenská republika

www.fmed.uniba.sk

Doručeno do redakce 30. 11. 2014

Přijato po recenzi 15. 1. 2015