

CSWS a SIADH asociované s ochoreniami CNS

MUDr. Ladislav Gurčík, PhD.

Neurologické oddelenie VNŠP Levoča

U neurologicky chorého pacienta sa občas možno stretnúť s poruchou bilancie vody a sodíka bez zjavného pridruženého ochorenia iných vnútorných orgánov. Pri neurologických chorobách dochádza k takýmto poruchám následkom centrálne podmienenej dysregulácie vylučovania vody a sodíka obličkami s rozvojom hypoosmolárnej hyponatrémie. Najčastejšími príčinami tejto poruchy býva syndróm cerebrálne podmienenej straty soli (CSWS) a syndróm neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH). Z prognostického hľadiska je veľmi dôležité tieto dve entity rozpoznať a správne liečiť. Pre prítomnosť CSWS svedčí negatívna bilancia solí, hypovolémia a dobrá terapeutická odpoveď na doplnenie chýbajúcich tekutín a solí, naproti tomu pacienti so SIADH sú hyper- alebo euvolemickí a v terapii je na prvom mieste reštrikcia príjmu tekutín.

Kľúčové slová: CSWS, SIADH, hypoosmolárna hypovolemická hyponatrémia, hypoosmolárna hypervolemická hyponatrémia.

CSWS and SIADH associated with CNS disease

Disorder of water and sodium balance with no obvious associated disease of other internal organs can sometimes be encountered in a patient with a neurological disease. In neurological disease, such disorders result from centrally mediated dysregulation of water and sodium excretion by the kidneys with the development of hypoosmolar hyponatremia. Cerebral salt-wasting syndrome (CSWS) and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) are the most common causes of this disorder. In prognostic terms, it is very important to identify and appropriately treat these two entities. Negative salt balance, hypovolemia, and good therapeutic response to replacement of lost fluid and salt are indicative of the presence of CSWS; by contrast, patients with SIADH are hyper- or euvolemic and restricted fluid intake is the mainstay of therapy.

Key words: CSWS, SIADH, hypoosmolar hypovolemic hyponatremia, hypoosmolar hypervolemic hyponatremia.

Neurol. praxi 2014; 15(3): 146–150

Zoznam skratiek

ADH – antidiuretic hormone

ANP – atrial natriuretic peptide

BNP – brain natriuretic peptide

CNP – C natriuretic peptide

CSWS – cerebral salt wasting syndrome

DNP – dendroaspsis natriuretic peptide

SIAD – syndrome of inappropriate antidiuresis

SIADH – syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

VNP – ventricular natriuretic peptide

Úvod

Normálna hladina sérového nátría je 135 – 145 mmol/l, pri hodnotách pod 135 mmol/l hovoríme o hyponatrémii. K najčastejším príčinám hyponatrémie u pacientov s ochoreniami CNS patria CSWS (cerebral salt wasting syndrome) a SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion). Hyponatrémiu možno pozorovať pri viacerých ochoreniach CNS, predovšetkým počas ich akútnej fázy a aj u pacientov, ktorí podstúpili neurochirurgický výkon z akejkoľvek indikácie. Odlíšenie CSWS a SIADH je náročné a zahŕňa podrobnú, predovšetkým laboratórnu diferenciálnu diagnostiku, pričom niektoré laboratórne nálezy sa môžu u oboch entít prekrývať a tým značne sťažovať ich ďalší manažment.

Sodík ako hlavný kation extracelulárnej tekutiny zohráva významnú úlohu pri regulácii

jej objemu a koncentrácie, spolupodieľa sa na udržiavaní acidobázickej rovnováhy, excitability a vodivosti nervových a svalových vlákien. Denne prijme organizmus v potrave oveľa väčšie množstvo sodíka, ako je jeho denná potreba a spotreba. Do regulácie exkrécie sodíka z organizmu vstupujú významným spôsobom obličky, ktorých regulačné mechanizmy dokážu dlho udržať jeho stabilnú hladinu aj v období obmedzeného alebo nadmerného príjmu v potrave. Veľmi zjednodušene možno povedať, že pri zvýšenej koncentrácii sodíka v sére sa zvyčajne zvýši aj osmolalita séra, reflexnými mechanizmami dochádza k stimulácii centra smädu a následne zvýšenému vylučovaniu **antidiuretického hormónu (ADH, vazopresínu)** v zadnom laloku hypofýzy (obrázok 1). To vedie k reštrikcii vylučovania tekutín ich zvýšenou reabsorpciou prostredníctvom vazopresínových V2 receptorov v zberných kanálikoch obličiek. Naopak, pri znížení hladiny sodíka v sére reagujú obličky zvýšenou exkréciou tekutín. K ďalším hormónom, ktoré sa podieľajú na udržiavaní extracelulárneho objemu tekutín a hladín minerálov v organizme, patrí **aldosterón**. Jeho sekrécia vedie k retencii sodíka a vody a s tým súvisiacej expanzii extracelulárneho objemu.

Medzi faktory regulujúce exkréciu sodíka z organizmu patria predovšetkým **natriuretické peptidy** a im podobné látky. Do skupiny natriu-

retických peptidov patrí niekoľko štruktúrne podobných biologicky aktívnych zlúčenín – atriálny natriuretický peptid (ANP), urodilatin (izoforma ANP), mozgový natriuretický peptid (BNP), natriuretický peptid typu C (CNP). V živočíšnej ríši boli izolované ďalšie podobné peptidy – DNP (dendroaspsis natriuretic peptide z jedu mamby zelenej) a VNP (ventricular natriuretic peptide izolovaný z myokardu pstruha dúhového). Natriuretické vlastnosti má aj mnoho ďalších látok, napríklad adrenomedulín, bradykinín, ouabain-like zlúčenina, digoxin-like imunoreaktívna substancia. Niektoré z týchto peptidov boli už umelo syntetizované na terapeutické účely, napríklad ANP pod názvom carperitide alebo BNP s označením nesiritide (Pudil & Tichý, 2010).

– ANP – je produkovaný v srdci ako odpoveď na tonus predsiení a stimuluje diurézu, natriurézu, vazodilatáciu, potláča sekréciu renínu a aldosterónu. Predpokladá sa, že porucha kontroly nad sekréciou ANP vedie k jeho excesívnej produkcii a k CSWS (Berendes et al., 1997).

– BNP – tvorený je v komorách srdca a v mozgu. Inhibuje produkciu renínu v juxtaglomerulárnych bunkách obličiek a aldosterónu v nadobličkách, čím pôsobí priamo na vylučovanie sodíka obličkami. ANP a BNP zvyšujú natriurézu a to vedie k zníženiu arteriálneho krvného tlaku. Zvýšené uvoľňovanie cerebrálneho BNP vzniká pravdepodobne vply-

Tabuľka 1. Diferenciálna diagnostika medzi CSWS a SIADH (upravené podľa Guererro et al., 2007)

klinické alebo biochemické parametre	CSWS	SIADH
hladina Na ⁺ v sére	< 130 mmol/l	< 130 mmol/l
objem plazmy	<	> alebo normálny
bilancia sodíka	negatívna	rôzna
príznaky zo straty objemu	prítomné	chýbajú
hmotnosť	<	> alebo bez zmeny
pulmonálny kapilárny tlak	<	> alebo normálny
centrálny venózný tlak	≤ 5 cm H ₂ O	> 5 cm H ₂ O
hematokrit	>	< alebo bez zmeny
osmolalita séra	< alebo normálna	<
kreatinín v sére	> alebo normálny	<
proteíny v sére	>	normálne
natriuréza	nad 30 mmol/l	nad 30 mmol/l
vyučovanie K ⁺ močom	> alebo bez zmeny	< alebo bez zmeny
kyselina močová v sére	normálna alebo >	<
hyponatrémia v sére po furosemidovom teste	perzistujúca	korekcia
diuréza	>	normálna alebo <
natriuretické peptidy	>	normálne alebo >
komorbidita	nie sú iné dôvody pre hyponatrémiu	nie sú iné dôvody pre hyponatrémiu

Tabuľka 2. Diagnostické kritériá pre SIADH (podľa Jiskra, 2012)

Hlavné kritériá	Vedľajšie kritériá
■ hypoosmolalita séra < 275 mOsm/kg ■ osmolalita moču > 100 mOsm/kg (obvykle vyššia ako osmolalita séra) ■ klinicky euvoľémia ■ koncentrácia Na⁺ v moči > 30 mmol/l ■ normálna funkcia štítnej žľazy a nadobličiek ■ neužívanie diuretik ■ hyponatrémia	■ kyselina močová v sére < 0,24 mmol/l ■ urea v sére < 3,6 mmol/l ■ znížený sérový kreatinín ■ centrálny venózný tlak > 5 cm H₂O ■ frakčná exkrécia sodíka > 1 % ■ frakčná exkrécia urey > 55 % ■ frakčná exkrécia kyseliny močovej > 12 % ■ hyponatrémia sa nezlepší alebo zhorší po infúzii 2 000 ml fyziologického roztoku počas 12–24 hodín ■ hyponatrémia sa zlepši po reštrikcii tekutín na 800–1 000 ml / 24 hodín ■ záťažový test vodou pozitívny ■ zvýšený ADH v sére pri hypotonickom sére a klinickej euvoľémii (väčšinou sa nestanovuje)

vom zvýšeného intrakraniálneho tlaku, zatiaľ čo na vyplavenie kardiálneho BNP je signálom generalizovaná stresová reakcia pri prebiehaní ťažkom ochorení. V tomto kontexte je na mieste teória, že produkcia BNP pri zvýšenom intrakraniálnom tlaku vedie k deplécii sérového nátríka a cirkulujúceho objemu ako autoprotektívny mechanizmus pred ďalším zvyšovaním intrakraniálneho tlaku s jeho fatálnymi následkami na organizmus. Ďalšou protektívnou funkciou BNP pri cerebrálnych infuľtoch (hlavne aneurizmatické a traumatické SAK) je jeho protektívny vazodilatačný účinok pri vazospazmoch (Palmer, 2003).

– CNP – tvorený na viacerých miestach v organizme (endotel ciev, CNS, srdce, obličky) a jeho natriuretický účinok je v porovnaní s vyššie uvedenými malý.

Na natriurézu má vplyv okrem uvedených aktívnych substancií (ktorých výpočet nie je zďaleka úplný) aj neuronálna regulácia, lebo poškodenie mozgu môže narušiť vegetatívny systémom sprostredkovanú reguláciu obličiek. Sympatiková hyperaktivita vedie k zníženiu intravaskulárneho objemu tekutín a k akcelerovanej natriuréze v dôsledku zvýšenia glomerulárneho krvného prietoku a zníženia renínovej aktivity.

Kategórie hyponatrémie podľa osmolality séra (Lath, 2005):

- **hyperosmolárna hyponatrémia** – do extracelulárneho kompartmentu sa dostávajú osmoticky aktívne látky (napríklad pri hyperglykémii, terapii hypertonicnými roztokmi, manitolom) a spôsobujú presuny intracelulárnej tekutiny s následnou dehydratáciou buniek

- **izoosmolárna hyponatrémia** – príčinou je napríklad extrémna hyperlipidémia, hyperglykémia alebo hyperproteinémia, ktoré môžu navodiť stav označovaný ako pseudo-hyponatrémia

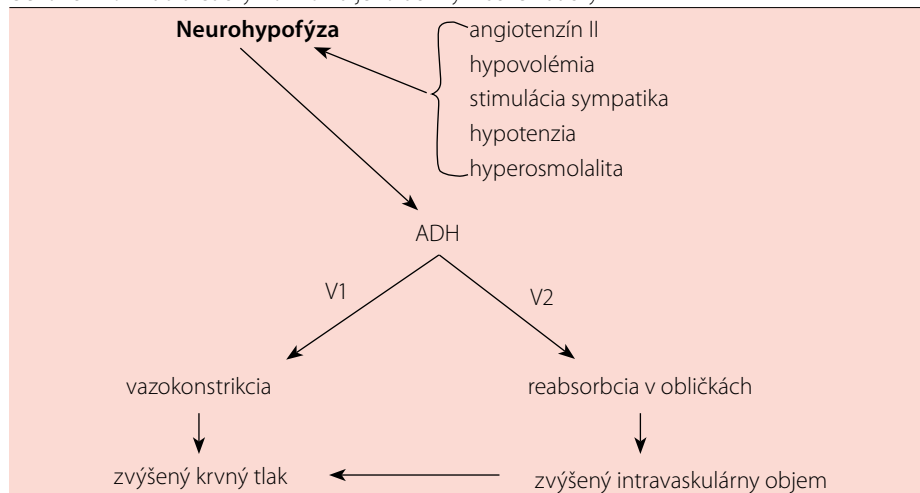
- **hypoosmolárna hyponatrémia** – predstavuje najčastejšie sa vyskytujúcu príčinu hyponatrémie. Tento typ osmotickej poruchy delíme na ďalšie dve podjednotky, a to na hypoosmolárnu hyponatrémiu s objemovou expanziou, alebo s objemovou reštrikciou

- **hypoosmolárna hypovolemická hyponatrémia** – nastáva únik tekutín z intravaskulárneho priestoru následkom renálnych či extrarenálnych strát nátríka, hypokaliémie (napríklad CSWS, ochorenia spojené s vomitom alebo hnačkami, renálne straty sodíka, hypokaliémia z rôznych príčin)

- **hypoosmolárna hypervolemická hyponatrémia** – príjem soli a vody prevyšuje renálne aj extrarenálne straty. Vyskytuje sa buď pri ochoreniach spojených s presunom tekutín do intersticiálneho kompartmentu (napr. kongestívnom pľúcnom zlyhaní, renálnom zlyhaní, sepe, nefrotickom syndróme alebo fyziologicky v gravidite) alebo pri chorobách s limitovaným presunom intersticiálnych tekutín (napríklad SIADH, hypotyreóza, nadobličková insuficiencia, primárna polydipsia, karcinómy)

K ochoreniam CNS s vysokým rizikom rozvoja hyponatrémie patria:

- subarachnoidálne krvácanie hlavne v povodí prednej komunikujúcej artérie a v tesnej blízkosti hypotalamu. Hyponatrémia býva v týchto prípadoch stredne alebo mierne závažná so sérovými koncentraciami sodíka okolo 120–125 mmol/l, zriedka sa pozoruje ťažký stav s natrémiou pod 120 mmol/l. Maximum patológie možno registrovať v prvom týždni krvácania v čase začiatku vazospazmov a hladina sodíka nepriamo úmerne koreluje s rizikom ischemického poškodenia pri vazospazmoch
- cerebrálna trauma, hlavne difúzne axonálne poškodenie
- nádory mozgu – gliómy, karcinomatóza mening, metastázy karcinómov, tumory tangujúce stopku hypofýzy, makroadenómy hypofýzy, ACTH secernujúce adenómy hypofýzy (Casulari et al., 2004; Guerrero et al., 2007)
- infekcie CNS – meningitída predovšetkým TBC etiologie s postihnutím bázy mozgu a oblasti hypotalamu, encefalitída, abscesy mozgu, lupus CNS

Obrázok 1. Antidiuretický hormón a jeho účinky – schématicky

■ trombózy venózných splavov, epilepsia, roztrúsená skleróza, Wernickeho encefalopatia, cerebellárna a cerebrálna atrofia, obštrukčný hydrocefalus (Havránek et al., 2008)

Hyponatrémiu považujú mnohí autori za znamenie zhoršujúce prognózu uvedených neurologických ochorení. Z anatomickeho hľadiska býva najčastejšie postihnutá oblasť talamu, hypotalamu a predného mozgu.

CSWS (syndróm cerebrálnej podmienenej straty soli)

Túto chorobnú jednotku prvýkrát opísal Peters v roku 1950. Incidencia CSWS po neurochirurgickom výkone sa zdá zhodná alebo dokonca prevyšuje počty pacientov so SIADH (tabuľka 1) (Guerrero et al., 2007; Harrigan, 2001), naproti tomu pri SAK prevažuje počet pacientov so SIADH (Sherlok et al., 2003). CSWS vzniká centrálnou stimuláciou produkcie cirkulujúcich natriuretických (hlavne BNP) a ouabain-like faktorov v kontexte narušenej neurogénej, predovšetkým sympatickej regulácie obličiek (Harrigan, 2001). V súvislosti s prebiehajúcim intrakraniálnym ochorením dochádza na základe uvedených vplyvov k hypovolémii, excesívnej natriuréze a hyponatémii.

SIADH (syndróm neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu)

Bol identifikovaný koncom 50. rokov dvadsiateho storočia, niekoľko rokov neskôr po objavení CSWS. Predstavuje chorobnú jednotku spôsobenú excesívnym uvoľňovaním ADH ako odpoved' na intrakraniálne ochorenie, jeho ektopickú produkciu alebo podávanie liekov. Excesívne vylučovanie ADH vedie k retencii tekutín, zvýšeniu koncentrácie moča a hypovolémii extracelulárnej tekutiny s rozvojom dilučnej hyponatémie.

Hyponatémia sa dokonca vyskytuje aj po spinálnych operáciách. U pacientov, ktorí vyžadujú revíziu neurochirurgického výkonu, sa zvyšuje riziko SIADH dvoj- až štvornásobne. U pacientov po operácii stopky hypofýzy by sa dalo predpokladať ako príčina SIADH uvoľnenie ADH následkom perioperačnej manipulácie s touto anatomickou štruktúrou. Toto vysvetlenie však celkom neobstojí, pretože elevácia hladín ADH nie je u pacientov po takejto operácii (a v podstate ani pri SIADH z inej príčiny) pravidlom (Verbalis, 2002; Cole et al., 2004). Preto nie je prekvapením fakt, že medzi hlavné laboratórne diagnostické kritériá SIADH nepatrí stanovenie hladiny ADH v sére a niektorí autori používajú pre tento syndróm termín SIAD (syndrome of inappropriate antidiuresis) (Ellison et Berl, 2007; Esposito et al., 2011) (tabuľka 2).

Test záťaže vodou môže pomôcť ako definitívny dôkaz pre SIADH, neodporúča sa však pri koncentrácii nátrie v sére pod 125 mmol/l a pri klinických prejavoch hyponatémie, nevhodný je aj pri obličkovej alebo nadobličkovej nedostatočnosti. Vykonáva sa rýchlym príjmom vody per os v množstve 20 ml/kg hmotnosti, maximálne však 1 500 ml. Diagnostickým potvrdením pre SIADH je neschopnosť vylúčiť aspoň 65 % podaného objemu počas 4 hodín alebo 80 % počas 5 hodín.

Klinické prejavy CSWS A SIADH

Odlíšenie CSWS od SIADH na základe klinických znakov na pozadí základného neurologického ochorenia je veľmi ťažké a niekedy až nemožné a u konkrétneho pacienta je potrebné oprieť sa hlavne o laboratórne nálezy. Závažnosť klinického stavu závisí od hladiny natremie a rýchlosti poklesu sérovej koncentrácie sodíka.

Hladina sérového sodíka nad 130 mmol/l nebýva zvyčajne klinicky manifestná. Pacienti s natremiou nižšou ako 130 mmol/l môžu mať bolesť hlavy, nauzeu, vomitus, svalové spazmy,

zníženie šlachovookosticových reflexov, zmeny psychomotorického tempa v zmysle zrýchlenia alebo spomalenia. Závažná a rýchle nastupujúca hyponatémia býva sprevádzaná epileptickými záchvatmi, generalizovanými myoklóniami, asterixis, tremorom, ataxiou, dysartriou, kvalitatívnou a kvantitatívnou poruchou vedomia, zlyhávaním respirácie, príznakmi zo strany zvýšeného intrakraniálneho tlaku, ba niekedy sa končí až smrťou (Adrogué et al., 2000). Pacienti s chronickou miernou hyponatremiou môžu mať spomalený reakčný čas, kognitívnu inhibíciu, osteoporózu či ataxiu s rizikom pádov a fraktúr.

Príznaky pri poškodení CNS a súčasnom CSWS alebo SIADH sa objavujú približne okolo siedmeho dňa od začiatku neurologickej príhody alebo operácie, hoci niekedy sa uvádza skorší začiatok. Ku klinickým zmenám, podporujúcim diagnózu CSWS, patria zníženie tlaku krvi, sklon k ortostatickým kolapsom, zrýchlený a slabší hmatateľný pulz, suchosť slizníc so zníženou perspiráciou, znížená náplň krčných žíl a s tým súvisiaci znížený centrálny venózný tlak, zníženie hmotnosti a ďalšie znaky zapríčinené hypovolémiou a hyponatremiou. Pri meraní príjmu a výdaja tekutín zistíme ich negatívnu bilanciu. Hypoosmolalita séra môže pri CSWS prehliť edém mozgu a zhoršiť existujúci klinický stav, napríklad zvýrazniť parietické prejavy, zhoršiť úroveň vedomia, kognície, evokovať alebo zmnožiť epileptické záchvaty.

Pri SIADH sa v klinickom náleze napriek logickému očakávaniu bežne nevyskytujú závažné periférne alebo pľúcne opuchy či známky dehydratácie, pacienti bývajú často normotenzní a nezvykne byť prítomná ani ortostatická hypotenzia. Následkom pozitívnej bilancie tekutín dochádza k nárastu telesnej hmotnosti a edému neurónov. Pri závažnom SIADH sa možno stretnúť aj s komplikáciami, ako je edém mozgu (hlavne ak osmolalita plazmy klesne rýchlejšie než 10 mOsm/kg/h), pľúcny edém nekardiálnej etiológie a centrálna pontínna myelinolýza ako komplikácia rýchlej korekcie hyponatémie.

Rozlíšenie CSWS a SIADH je užitočné pre klinickú prax a má aj didaktický význam. U konkrétnych pacientov môže ísť však o dve krajné polohy jedného regulačného systému, obe jednotky sa v klinickej praxi môžu prelínať a prístup k pacientom musí byť individualizovaný, hlavne v intenzívnej starostlivosti, kde sa stretávame s uvedenými poruchami najčastejšie. Navyše sa k nim pridružuje mnoho ďalších faktorov (a to i iatrogénnych, napríklad liečba manitolom, kortikosteroidmi), ktoré diagnostiku jednotlivých porúch sťažujú až znemožňujú.

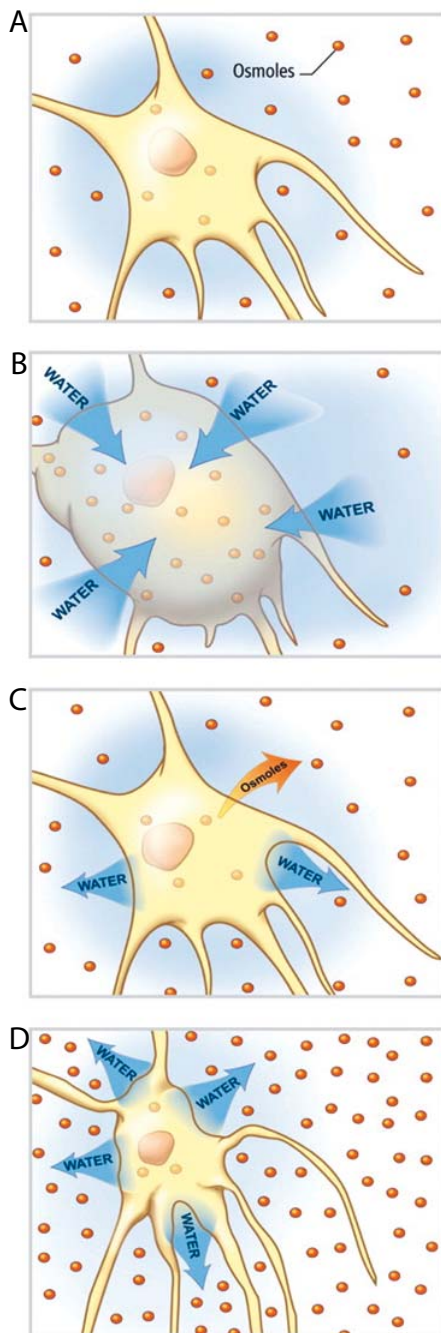
Obrázok 2. Zmeny nervových buniek pri akútnej hyponatrémii a jej rýchlej korekcii (Vaidya et al., 2010)

A) normálny stav – extracelulárna a intracelulárna tekutina v osmotickom ekvilibriu

B) akútna hyponatrémia – extracelulárna tekutina sa náhle stáva relatívne hypoosmolárnou v porovnaní s intracelulárnou, voda preniká intracelulárne a spôsobuje edém buniek

C) adaptácia – počas niekoľkých dní nervové bunky aktívne odstraňujú osmoticky aktívne látky, najprv kálium a natrium, neskôr aj organického pôvodu za vzniku nového izoosmolárneho stavu

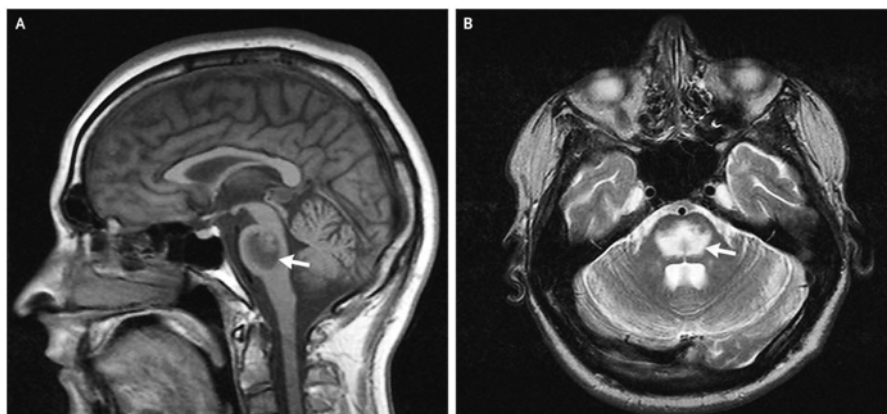
D) neadekvátna – (príliš rýchla a masívna) korekcia – extracelulárna tekutina je koncentrovanejšia oproti intracelulárnej a navodí dehydratáciu buniek so syndrómom osmotickej demyelinizácie



Terapia

Z hľadiska správneho manažmentu je dôležité určiť, o aký typ hyponatrémie u konkrétného pacienta ide a hlavne neliečiť ju empiricky, ma-

Obrázok 3. MRI obraz centrálnej pontínnej myelinolýzy (Fleming et Babu, 2008)



sívne a rýchlo. Odporúča sa postupovať podľa určitého algoritmu, aby sa predišlo zásadným chybám (Jiskra, 2012):

■ **Stanovenie osmolality séra.** Pri CSWS aj SIADH ide o hypoosmolárnu hyponatrémiiu, pričom hyponatrémia môže byť v niektorých prípadoch sprevádzaná aj normálnou osmolalitou séra, čo označujeme termínom pseudohyponatrémia (následkom hyperlipidémie, hyperproteinémie, hyperglykémie alebo urémie).

■ **Stanovenie natriúrie.** Ak je koncentrácia sodíka v moči viac ako **30 mmol/l**, predpokladá sa ako príčina hypovolemickej hypoosmolárnej hyponatrémie CSWS, hyper- alebo euvoletickej hypoosmolárnej hyponatrémie SIADH (okrem iných možných príčin, ktorých výpočet prekračuje rámec článku).

■ **Klinické zhodnotenie objemu extracelulárnej tekutiny** – pátrať po znakoch dehydratácie, euvolemie alebo hypervolemie a určiť hypovolemic (deplečný), euvoletic (dilučný) alebo hypervolemic (dilučný) hyponatrémiiu. Výhodou je zavedenie **centrálneho venózneho katétra**, ktorý umožňuje zmerať centrálny venózný tlak a ten má hodnotu pri hypervolemickej alebo euvoletickej hyponatrémii > 5 cm H₂O, pri hypovolemickej ≤ 5 cm H₂O.

Z hľadiska manažmentu pacienta je veľmi dôležité správne stanovenie príčiny hyponatrémie pri prebiehajúcom neurologickom ochorení. Neadekvátna reštrikcia objemu tekutín pri CSWS zhorší existujúce príznaky (pri SAK a hlavne pri vazospazmoch predispozícia k cerebrálnemu ischemickému infarktu) a naopak, aplikácia fyziologických roztokov pri SIADH prehĺbi hyponatrémiiu a zvýrazní objemové preťaženie tekutinami. Následná mortalita pri nerozpoznaní SIADH alebo po jeho neprimeranej liečbe dosahuje až 50 % prevažne v dôsledku osmotického poškodenia CNS

pontinnou myelinolýzou. Dochádza k nej následkom rýchleho vzostupu hladiny nátría po podaní fyziologických alebo hypertonicných roztokov NaCl. Tejto devastujúcej komplikácii pomáhajú aj iné faktory, napríklad pridružená hepatopatia, hypokaliémia alebo ťažká malnutícia. Liečba hyponatrémie by z uvedeného dôvodu nemala byť masívna a rýchla. Centrálne pontinná myelinolýza sa môže rozvinúť aj s odstupom niekoľkých dní po agresívnej liečbe hyponatrémie, či už je jej príčinou SIADH alebo CSWS. Agresívna liečba je preto indikovaná iba u pacientov s ťažkou klinikou symptomatickej hyponatrémie s epileptickými záchvatmi, kvantitatívnou poruchou vedomia alebo zlyhávaním respirácie. Pri diagnostických rozpakoch sú v diferenciálnej diagnostike CSWS a SIADH pri menej závažných alebo chronických prípadoch prínosné **furosemidový test a test záťaže vodou**. Naopak, pri ťažkých stavoch nie sú uvedené testy vhodné pre riziko poškodenia pacienta zvýraznením hyponatrémie pri SIADH po teste záťaže vodou alebo dehydratácie pri CSWS po podaní diuretika (obrázok 2, 3).

Terapia CSWS

■ na prvom mieste je potrebné liečiť vyvolávajúcu neurologickú príčinu

■ zabezpečiť redistribúciu cirkulujúceho objemu primeranou hydrataciou izotonickými fyziologickými roztokmi, koloidmi, u anemických pacientov krvnými derivátmi

■ zabezpečiť pozitívnu bilanciu nátría – v prípade natrémie nad 130 mmol/l nie je potrebná medikamentózna substitúcia, pri hladinách 120–130 mmol/l sú indikované tabletky soli perorálne (1–3 g denne), intravenózne podanie 0,9 % fyziologického roztoku. Pri hladinách nátría v sére pod 120 mmol/l sa odporúča na jej korekciu v liečbe 3 % hypertonicný solný roztok. Rýchla korekcia je spojená s rizikom vzniku neurologických komplikácií, z ktorých najobávanejšou je podobne ako pri SIADH už

spomínaná centrálna pontínna myelinolýza, preto sa odporúča korekcia hyponatrémie pomalými krokmi, nie rýchlejšie ako 1 mmol/l za hodinu. Niektorí autori odporúčajú korekciu ešte pomalšie, cca 0,5 mmol/l za hodinu a hladina sérového Na⁺ by nemala stúpnuť o viac ako 12 mmol/l za prvých 24 hodín a 18 mmol/l počas prvých 48 hodín (Casulari et al., 2004; Verbalis, 2002). U pacientov s anamnézou alkoholizmu, malnutrície alebo s inou predispozíciou k centrálnej pontínnej myelinolýze je odporúčaná rýchlosť korekcie hyponatrémie ešte pomalšia, a to 8 mmol/l počas prvých 24 hodín (Ashrafián et Davey, 2001). Vhodná je aj súčasná aplikácia mineralokortikoidu fludrokortizonu v dávke 0,1–0,4 mg/deň za účelom prevencie recidívy a posilnenia reabsorpcie tekutín a sodíka (Albanese, 2001). Počas korekcie laboratórnych parametrov je dôležitý kontinuálny monitoring hladín sérového nátría, kália, bilancie tekutín, podľa možnosti meranie centrálneho venózneho tlaku a pulmonálneho kapilárneho tlaku na zabránenie hyperkorekcie nátría alebo objemového preťaženia.

Terapia SIADH

- na prvom mieste je takisto potrebné liečiť vyvolávajúcu neurologickú príčinu, hlavne ak je prítomný hydrocefalus alebo zvýšený vnútrolebkový tlak
 - reštrikcia príjmu tekutín podľa závažnosti hyponatrémie: 130–134 mmol/l – príjem 1 200 ml tekutín denne, 126–130 mmol/l – 800 ml denne a pod 126–600 ml denne. Pre reštrikciu tekutín je potrebný aj údaj o predchádzajúcom príjme tekutín do organizmu (Casulari et al., 2004)
 - u symptomatických pacientov, ak je hladina sérového nátría pod 128 mmol/l možno pridať slučkové diuretikum furosemid v malých dávkach dovtedy, kým sa natrémia neupraví
 - až u pacientov s biochemickými a klinickými **príznakmi ťažkej hyponatrémie s hladinou sodíka pod 120 mmol/l** podať 3 % hypertonický solný roztok v pomalej substitúcii podľa dole uvedeného vzorca za frekventných kontrol hladiny natrémie. Korekcia natrémie by v prvých 24 hodinách nemala presiahnuť 10–12 mmol/l, niektorí autori odporúčajú korekciu len okolo 8 mmol/l za 24 hodín (Guerrero et al., 2007).
- Kalkulácia sodíkového deficitu (mmol):**
deficit sodíka = 0,6 (0,5 pre ženy) x hmotnosť (kg) x (požadovaný Na⁺ – aktuálny Na⁺) (Ellison & Berl, 2007). Jeden liter 3 % hypertonického roztoku NaCl má obsah 513 mmol/l

sodíka a osmolalitu 1 026 mOsm/l. Vhodné je ešte uviesť vzorec na výpočet predpokladaného efektu podania 1 litra 3 % roztoku NaCl na zmenu hladiny Na⁺ v sére: **změna sérového Na⁺** = (infundovaný Na⁺ – sérový Na⁺)/celková telesná voda (v litroch) + 1. Celková telesná voda sa odhaduje na 60 % hmotnosti u muža a 50 % u ženy

- ďalšou terapeutickou možnosťou je perorálne podávanie močoviny v dávke 30 g/deň
- sľubnými liekmi novej generácie sú antagonizy vazopresínových (V1, V2) receptorov tzv. vaptany v orálnej aj injekčnej forme. Redukujú počet aktívnych aquaporin-2 vodných kanálov v zberných kanálikoch obličiek a znižujú tak permeabilitu a reabsorbciu vody (pre túto funkciu sa niekedy nazývajú aj aquaretiká) (Rudnay a kol., 2012). V Spojených štátoch boli FDA donedávna schválené dva vaptany – conivaptan (neselektívny antagonist vazopresínových receptorov na parenterálnu aplikáciu predovšetkým u hospitalizovaných pacientov) a tolvaptan (orálny selektívny antagonist vazopresínových V2-receptorov), indikované pri euvolemickej alebo hypovolemickkej hyponatrémii pod 125 mmol/l, ktoré sa však nesmú použiť pri hypovolemickkej hyponatrémii. Odporúčané sú u pacientov, ktorí napriek reštrikcii tekutín na 1 000 ml denne nedosiahnu zvýšenie hladiny sérového nátría o viac ako 2 mmol/l počas prvých 24 hodín. Tolvaptan sa odporúča aj na dlhodobú liečbu chronickej hyponatrémie (Gross, 2008). V súčasnosti sú z tejto skupiny známi ďalší zástupcovia – Lixivaptan, Satavaptan či Mozavaptan (Esposito et al., 2011).
- korekcia ťažkej hypokaliémie, ktorá ide niekedy ruka v ruku s hyponatrémiou
- efektívnejšia korekcia závažnej hyponatrémie v našich podmienkach (chýbanie vaptanov na trhu) sa dosiahne kombináciou reštrikcie tekutín, podávaním hypertonických solných roztokov a slučkových diuretík furosemidového typu
- pri liečbe **chronickej hyponatrémie** sa odporúča tekutinová reštrikcia (z dlhodobého hľadiska často zle tolerovaná) a vaptany. Tam, kde tieto nie sú dostupné (aj u nás), sú indikované furosemid v nízkych dávkach spolu so zvýšeným prívodom soli v potrave, urea (jej dlhodobé podávanie je limitované nepríjemnou chuťou) a manitol. Kedysi odporúčané preparáty demeklocyklin (derivát tetracyklínov s vedľajším účinkom charakteru nefrogénneho diabetes insipidus) a lítium sa už v súčasnosti nepoužívajú.

Literatúra

1. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia: Review. N Engl J Med 2000; 342: 1581–1589.
2. Albanese A. Management of hyponatremia in patients with acute cerebral insults. Archives of Disease in Childhood 2001; 85: 246–251.
3. Ashrafián H, Davey P. A review of the causes of central pontine myelinolysis: yet another apoptotic illness? European Journal of Neurology 2001; 8: 103–109.
4. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet 1997; 349: 245–249.
5. Casulari LA, Costa KN, Albuquerque R, Naves LA, Suzuki K, Domingues L. Differential diagnosis and treatment of hyponatremia following pituitary surgery. Journal of Neurosurgical Sciences 2004; 48: 11–18.
6. Cole CD, Gottfried ON, Liu JK, Couldwell WT. Hyponatremia in the neurosurgical patient: diagnosis and management. Neurosurgical Focus 2004; 16: 9–22.
7. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007; 356(20): 2064–2072.
8. Esposito P, Piotti G, Bianzina S, Malul Y, Dal Canton A. The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. Nephron Clin Pract 2011; 119: 62–73.
9. Fleming JD, Babu S. Central Pontine Myelinolysis. Images in Clinical Medicine. N Engl J Med 2008; 359: e29.
10. Gross P. Treatment of hyponatremia. Intern Med 2008; 47(10): 885–891.
11. Guerrero R, Pumar A, Soto A, Pomares MA, Palma S, Mangas MA, Leal A, Villamil F. Early hyponatraemia after pituitary surgery: cerebral salt-wasting syndrome. European Journal of Endocrinology 2007; 156: 611–616.
12. Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome: a review. Neurosurgery 1996; 38: 152–160.
13. Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome. Crit care clin. 2001; 17: 125–138.
14. Havránek J, Rárová M, Dedek V, Fajt M, Heinige P. Centrální syndrom ztráty soli jako komplikace u pacientky s obstrukčním hydrocefalem. Pediatr pro Praxi, 2008; 9(2): 127–128.
15. Jiskra J. Hyponatrémie – rizika, příčiny, diagnostika, terapie. I-med 2012; 1–18.
16. Lath R. Hyponatremia in neurological diseases in ICU. Indian J crit care med 2005; 9(1): 47–51.
17. Levin ER. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998; 339: 321–328.
18. Palmer BJ. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. Trends in Endocrinology and Metabolism 2003; 14(4): 182–187.
19. Pudil R, Tichý M. Natriuretické peptidy a srdeční selhání – současný pohled. Klin Biochem Metab 2010; 18(39): 190–195.
20. Rudnay M, Hrabčáková P, Lazúrová I. Hyponatrémie pri syndróme neprimeranej sekrécie vazopresínu (SIADH) – možnosti liečby. Vnitř Lék 2012; 58(1): 52–55.
21. Sherlok M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, Tormey W, Thompson CJ. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. Clinical Endocrinology 2006; 64: 250–254.
22. Vaidya C, Ho W, Freda BJ. Management of hyponatremia: providing treatment and avoiding harm. Cleve Clin J Med 2010; 77: 715–726.
23. Verbalis JG. Management of disorders of water metabolism in patients with pituitary tumors. Pituitary 2002; 5: 119–132.

Článek doručen redakci: 16. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2012

MUDr. Ladislav Gurčík, PhD.

Neurologické oddelenie VNSP Levoča
 Probstnerova 2, 054 01 Levoča
 lacigur@gmail.com

