

Otto Schück

Poruchy metabolismu vody a elektrolytů

s klinickými případy



Otto Schück

Poruchy metabolismu vody a elektrolytů

s klinickými případy

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována ani šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.

**PORUCHY METABOLIZMU VODY A ELEKTROLYTŮ
s klinickými případy**

TIRÁŽ TIŠTĚNÉ PUBLIKACE:

Recenze:

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA

MUDr. Petr Svačina

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2013

Cover Photo © fotobanka allphoto, 2013

Ilustrace dodal autor

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 4936. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Jan Lomíček, Mgr. Zuzana Lomíčková

Spolupráce na redakčním zpracování MUDr. Evžen Fabian

Sazba a zlom Antonín Plicka

Počet stran 160

1. vydání, Praha 2013

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno. Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-3689-1

ELEKTRONICKÉ PUBLIKACE:

ISBN 978-80-247-8235-5 (ve formátu PDF)

ISBN 978-80-247-8236-2 (ve formátu EPUB)

Obsah

Seznam zkratk	7
1 Hyponatremie	9
1.1 Hyponatremie a poruchy metabolismu vody a natria (hyponatremie a stav hydratace)	17
1.2 Kazuistika 1 – příliš intenzivní léčba diuretiky	21
1.3 Kazuistika 2 – hyponatremie náhodně zjištěná u muže s chronickou bronchitidou	28
1.4 Kazuistika 3 – dívka s polydipsií a polyurií, diferenciální diagnostika polyurie	38
1.5 Kazuistika 4 – pacient s městnavým srdečním selháním a hyponatremií	49
1.6 Kazuistika 5 – mladý muž s akutní gastroenteritidou spojenou s hyponatremií a hypokalemií	61
2 Hypernatremie	69
2.1 Kazuistika 6 – dehydratovaný senior	76
3 Hypokalemie	81
3.1 Kazuistika 7 – pacientka s arteriální hypertenzí a hypokalemií	90
3.2 Kazuistika 8 – hypokalemie z nejasné příčiny u mladé ženy	97
4 Hyperkalemie	101
4.1 Kazuistika 9 – hyperkalemie při nevelkém snížení renální funkce u starší ženy	106
5 Metabolická acidóza	111
5.1 Kazuistika 10 – dehydratovaný diabetik s ketoacidózou	122
6 Metabolická alkalóza	131
6.1 Kazuistika 11 – mladá žena trpící občasnými svalovými křečemi	134

Literatura	139
Seznam nejdůležitějších vzorců a pojmů	143
Rejstřík	149
Souhrn	155
Summary	157

Seznam zkratek

ABR	acidobazická rovnováha
ACE	angiotenzin konvertující enzym
ADH	antidiuretický hormon
AG	<i>anion gap</i> – aniontová mezera
ANP	atriální natriuretický peptid
AQP2	akvaporiny 2
ASA ⁻	aniont kyseliny salicylové
BD	deficit bazí
BE	<i>base excess</i> – celková nárazníková kapacita
BNP	mozkový natriuretický peptid
CEL	elektrolytová clearance
CSWS	<i>cerebral salt waisting syndrome</i> – syndrom mozkového plýtvání solí
CTV	celkový objem vody v organismu
DDAVP	1-deamino-8-D-arginin vazopresin
ECT	extracelulární tekutina
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
EWC	<i>electrolyte-free water clearance</i> – clearance bezelektrolytové vody
FE _{H₂O} , FE _{K⁺} , FE _{Na⁺}	frakční exkrece vody, kalium, natrium
GF	glomerulární filtrace
HASA	nedisociovaná molekula kyseliny salicylové
ICT	intracelulární tekutina
NAE	<i>net acid excretion</i> – efektivní vylučování kyselin
NSIAD	<i>nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis</i> – syndrom nefrogenní nepřiměřené antidiurézy
OM	osmolární mezera
PA	plazmatické koncentrace aldosteronu
PKA	proteinkináza
PRA	plazmatická reninová aktivita
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronový systém
S _{kr} , S _{Na⁺} , S _{urea}	sérové koncentrace kreatininu, natrium, močoviny
SIADH	syndrom nepřiměřené sekrece ADH
SID	<i>strong ion difference</i> – diference v koncentraci silných iontů

UA ⁻	<i>undetermined anions</i> – neurčené anionty
TA	titrovatelná kyselina
TH	tělesná hmotnost
Tm	maximální tubulární resorpční kapacita

1 Hyponatremie

Hyponatremie ($S_{\text{Na}^+} < 135$ mmol/l) je nejčastější poruchou elektrolytového metabolismu u hospitalizovaných pacientů. Uvádí se, že tato elektrolytová odchylka se zjišťuje u 14,5 % pacientů při příjmu do nemocnice. Klinicky je důležité zjištění, že hyponatremie je spojena se zvýšenou mortalitou. Dosud však není jasné, zda hyponatremie sama jako taková zvyšuje mortalitu, či zda představuje pouze indikátor závažnosti základního onemocnění. Klinická praxe nepřímou nasvědčuje tomu, že se uplatňují obě zmíněné možnosti.

Podrobnější holandské a britské studie prokazují, že asi u jedné třetiny hospitalizovaných pacientů dochází při diagnóze příčiny a hlavně při terapeutickém postupu u závažných hyponatremií ($S_{\text{Na}^+} < 125$ mmol/l) k velkým chybám, což se projevilo zvýšenou mortalitou. Správně léčení pacienti měli úmrtnost 20 %, kdežto u pacientů s chybným terapeutickým postupem byla mortalita 41 %.

Je závažnou otázkou, co je příčinou tohoto neutěšeného stavu.

Uplatňující se faktory z hlediska našich pracovišť

1. K diagnóze hyponatremie nepostačuje pouze zjištění snížené sérové koncentrace natria (S_{Na^+}), tj. hodnoty menší než 135 mmol/l.
2. Nelze vždy jednoznačně rozlišit, zda se jedná o **hyponatremii akutní (trvajícím méně než 48 hodin)** či **hyponatremii chronickou (trvajícím déle než 48 hodin)**. Přitom toto rozlišení hraje významnou roli z hlediska terapie. Nemáme-li přesnou dokumentaci o trvání hyponatremie, je nutné se řídit dle **přítomnosti či nepřítomnosti neurologické symptomatologie**, která může být různého stupně (od nevelké adynamie, bolesti hlavy, letargie, deprese, nauzey, zvracení, svalových křečí, dechové nedostatečnosti až po stupor a kóma).
3. U symptomatických hyponatremií je třeba nejdříve léčit, potom následuje diagnostický proces.
4. Závažné chyby v terapeutickém postupu často spočívají v tom, že:
 - není respektována **rychlost zvyšování S_{Na^+}** . V případech akutní (obvykle symptomatické) hyponatremie se má rychlost zvyšování S_{Na^+} pohybovat v rozmezí 1–2 mmol/l/h do vymizení symptomů.

Celkové zvýšení S_{Na^+} v prvních 24 hodinách nesmí překročit 10 až 12 mmol/l. Tato intenzivnější terapie směřuje k zabránění rozvoje **edému mozku**. V chronických případech (obvykle u asymptomatických) hyponatremií, je-li indikována infuzní terapie, rychlost zvyšování S_{Na^+} nesmí převyšovat 0,5 mmol/l/h. Celkové zvýšení S_{Na^+} v průběhu 24 hodin rovněž nesmí převýšit 10–12 mmol. Relativně pomalé zvyšování S_{Na^+} je v těchto případech prevencí rozvoje **osmotického demyelinizačního syndromu**; je třeba zajistit volbu **infuzního roztoku**, jehož koncentrace Na^+ vyhovuje daným požadavkům; nejčastěji se jedná o tyto roztoky:

- fyziologický roztok, 0,9% NaCl, jehož koncentrace Na^+ činí 154 mmol/l;
 - 3% NaCl, jehož koncentrace Na^+ činí 513 mmol/l (u nás dosud málo používaný);
 - fyziologický roztok + zvolený objem 10% NaCl (přídavek 10 % NaCl do fyziologického roztoku bohužel obvykle nebývá podložen žádným kalkulačním odhadem – což může být zdrojem závažných terapeutických chyb);
- v indikovaných případech je třeba zajistit **snížený příjem vody**;
 - v indikovaných případech, je-li k dispozici, je doporučován tolvaptan (antagonista vazopresinového receptoru), který zvyšuje renální vylučování bezelektrolytové (a bezsolutové) vody.

Z uvedených poznámek je zřejmé, že terapie hyponatremie nemusí být jednoduchá a že rozdíly v léčbě akutní a chronické hyponatremie nemusí být z kvantitativního hlediska zvyšování S_{Na^+} velké (1–2 mmol/l/h versus 0,5 mmol/l/h), avšak přesto jsou tyto rozdíly z hlediska patogeneze změn v centrálním nervovém systému velmi významné! Zajistit vyžadovaný terapeutický postup často nebývá lehké. Hoorn a Zietse přirovnávají velmi výstižně rozhodování o terapeutickém přístupu v případě akutní a chronické hyponatremie k plavbě mezi Skyllou a Charybdou.

Je proto závažnou klinickou otázkou, jak zajistit realizaci všech výše uvedených požadavků a vyhnout se nebezpečným chybám.

Postupy osvědčující se pro denní klinickou praxi

1. Nelze pochybovat o tom, že k **terapii hypovolemické hyponatremie** je indikován fyziologický roztok, jehož rychlá infuze umožňuje

doplnit volumový deficit a upravit často závažné hemodynamické změny (arteriální hypotenzi, tachykardii, oligoanurií) a dehydrataci (suchost sliznic, snížený kožní turgor).

Je však třeba si uvědomit, že fyziologický roztok není zcela fyziologický z hlediska efektivní osmolality (tonicity) extracelulární tekutiny (ECT). Koncentrace Na^+ ve fyziologickém roztoku činí 154 mmol/l, takže tento roztok je vzhledem k normální hodnotě S_{Na^+} (a tím více k hyponatremické ECT) hypertonický. Jinak řečeno, fyziologický roztok může u pacienta s hyponatremií zvyšovat S_{Na^+} . U dospělých jedinců normálních proporcí je toto zvýšení nevelké, avšak u astenických individuí, zvláště je-li výchozí hodnota S_{Na^+} velmi nízká, může rychlá infuze fyziologického roztoku převýšit limitovanou rychlost zvyšování S_{Na^+} .

Je samozřejmé, že z terapeutického hlediska je třeba zajistit doplnění volumového deficitu a upravit cirkulační změny, avšak v případě rychlejšího zvyšování S_{Na^+} je třeba tuto rychlost snižovat současným podáváním 5% glukózy.

K odhadu pravděpodobného zvýšení S_{Na^+} podmíněného infuzí jednoho litru fyziologického roztoku se osvědčuje formule, kterou navrhli Androgé a Madias:

$$\text{zvýšení } S_{\text{Na}^+} = \frac{\text{koncentrace } \text{Na}^+ \text{ v infuzním roztoku} - S_{\text{Na}^+}}{\text{CTV} + 1}$$

kde S_{Na^+} značí výchozí sérovou koncentraci Na^+ , CTV pak značí celkový objem vody v organismu. Hodnotu CTV odhadujeme na podkladě tělesné hmotnosti (TH). U mužů $\text{CTV} = 0,6 \text{ TH}$ a u žen $\text{CTV} = 0,5 \text{ TH}$. Při trvání infuze 1 hodinu udává tento výpočet zvýšení S_{Na^+} v mmol/l/h.

Tak například u astenické pacientky, jejíž $S_{\text{Na}^+} = 120 \text{ mmol/l}$ a $\text{TH} = 58 \text{ kg}$, lze zvýšení S_{Na^+} podmíněné infuzí 1 l fyziologického roztoku odhadnout následujícím výpočtem: $(154 - 120)/(29 + 1) = 1,1 \text{ mmol/l}$. Kdyby tato infuze byla podána během 1 hodiny u pacientky s chronickou hyponatremií, bude rychlost zvýšení S_{Na^+} větší, než je dovoleno pro tento typ hyponatremie (0,5 mmol/l/h). V takovém případě by bylo třeba kombinovat infuzi fyziologického roztoku s infuzí 5% glukózy nebo, kdyby to dovozoval cirkulační stav pacientky, infuzi fyziologického roztoku zpomalit.

V případě odhadu času, po který by měla trvat infuze 1 l fyziologického roztoku zajišťující vzestup S_{Na^+} o 0,5 mmol/l/h, bychom použili následujícího jednoduchého výpočtu: $1,1/0,5 = 2,2$ hodiny.

V případě, že cirkulační stav vyžaduje rychlou infuzi fyziologického roztoku, by bylo třeba užít roztoku, jehož koncentrace Na^+ by byla nižší než u fyziologického roztoku. Z výše uvedené formule lze koncentraci Na^+ v takovém roztoku vypočítat dle vztahu:

$$0,5(\text{CTV} + 1) + S_{\text{Na}^+} = \text{žádaná koncentrace Na}^+ \text{ v infuzním roztoku}$$

V daném případě by činila $15 + 120 = 135$ mmol/l. Infuzní roztok takové koncentrace připravíme, jestliže k 1 l fyziologického roztoku přidáme objem 5% glukózy, který by činil: $(154 - 135)/135 = 0,140$ l = 140 ml.

Jinou možností je s 1 l fyziologického roztoku ve stejné době infuzovat tento objem (140 ml) 5% glukózy. Jak dalece je tento odhad správný, je třeba kontrolovat monitorováním S_{Na^+} .

Tento výpočet vyplývá z řešení následující rovnice:

$$\text{objem 5\% glukózy} = \frac{154}{\text{žádaná koncentrace Na}^+ \text{ v infuzním roztoku}} - 1$$

(objem 5% glukózy, který nutno kombinovat s 1 l fyziologického roztoku)

Pochopitelně odhady na podkladě uvedených kalkulací slouží pouze k základní orientaci, jak začít s terapií, abychom se příliš neodchylovali od kladených požadavků. O úpravě terapie pak rozhoduje **klinický stav a časté kontroly S_{Na^+}** , které nejčastěji činí 1–2 hodiny. Dle těchto nálezů pak terapii definitivně upravujeme. V uvedeném časovém intervalu se stávají změny S_{Na^+} užitými laboratorními metodami hodnotitelné.

- 2. Terapie euvolemické hyponatremie** je závislá na tom, zda se jedná o formu symptomatickou, či asymptomatickou. U asymptomatické (nejčastěji) chronické formy většinou postačuje omezení příjmu vody. Příjem tekutin obvykle omezujeme na 1 l/den. K rozhodování o větším snížení příjmu vody může pomoci posouzení renálního vylučování bezelektrolytové vody na podkladě poměru:

$$\frac{U_{\text{Na}^+} + U_{\text{K}^+}}{S_{\text{Na}^+}}$$

kde U_{Na^+} značí močovou koncentraci Na^+ a U_{K^+} značí močovou koncentraci K^+ .

Jestliže hodnota tohoto poměru je $< 1,0$, znamená to, že ledviny vylučují bezelektrolytovou vodu (a napomáhají k zvyšování S_{Na^+}). Jestliže je hodnota tohoto poměru $> 1,0$, znamená to, že ledviny nevylučují bezelektrolytovou vodu (a tedy nepomáhají zmírňovat hyponatremii). V těchto případech je třeba většího omezení příjmu vody (je-li možné okolo 0,5 l/den). V případě, že je euvolemická hyponatremie spojena s neurologickou symptomatologií, je třeba užít hypertonického roztoku NaCl. Většinou se doporučuje 3% roztok NaCl. Tento roztok je možno též aplikovat do periferní žíly (na jednotkách intenzivní péče obvykle centrálním katétrem). Jak bylo zmíněno, koncentrace Na^+ v tomto roztoku činí 513 mmol/l. Bohužel se tohoto roztoku na našich pracovištích užívá jen zřídka.

Dozování tohoto roztoku s ohledem na zvýšení S_{Na^+} je velmi jednoduché. V praxi se osvědčuje následující výpočet:

$$\text{objem 3\% NaCl (v ml)} = \text{TH} \times \text{žádané zvýšení } S_{\text{Na}^+}$$

Jestliže chceme například docílit zvýšení S_{Na^+} u pacienta se symptomatickou hyponatremií o 2 mmol/l během jedné hodiny a je-li jeho TH = 72 kg, pak $72 \times 2 = 144$ ml/h. V případě, že by žádané zvýšení S_{Na^+} mělo činit 1 mmol/l/h, zahájili bychom infuzí 72 ml/h (objem 3% NaCl podaný během jedné hodiny by byl stejný jako TH). Náš odhad je třeba kontrolovat měřením S_{Na^+} v krátkých časových intervalech.

Poznámka: Z hlediska současné situace na našich pracovištích je třeba počítat s tím, že 3% NaCl není běžně k dispozici. V nouzových situacích je možné 3% NaCl připravit tak, že obvykle k 250 ml fyziologického roztoku přidáme 75 ml 10% NaCl (neboť platí: $250 \times 0,9\% + 75 \times 10\% / 250 + 75 = 3\%$).

V zahraničí je v těchto případech též užíván tolvaptan (ve formě tablet), který snižuje resorpci bezsolutové vody v distálním úseku nefronu (inhibičním působením na vazopresinové receptory V2). Na našich pracovištích dosud nemáme s touto terapií vlastní zkušenosti.

V případech známek volumového přetížení při infuzi 3% NaCl lze současně podávat malé dávky furosemidu (např. 3×20 mg během 24 hodin), který vedle svého natriuretického efektu snižuje tubulární resorpci bezsolutové vody.

U pacientů s mírnějšími příznaky lze někdy vystačit s podáváním močoviny (30 g/den perorálně), která podmiňuje rozvoj nenatriové osmotické diurézy, při které je vylučováno relativně více vody než Na^+ . Roztok močoviny má však nepříjemnou chuť, a proto se doporučuje podávání močoviny v pomerančové šťávě. Dříve byl doporučován též demeklocyklin, jehož účinek na vylučování bezsolutové vody je však nekonstantní.

3. U pacientů s **hypervolemickou hyponatremií** (jaterní cirhóza, městnavá srdeční nedostatečnost, nefrotický syndrom) se většinou jedná o chronickou asymptomatickou hyponatremii, která je většinou nepříznivým prognostickým znamením. Tuto hyponatremii se snažíme ovlivnit snížením příjmem tekutin (do 1 l/den).

V zahraničí se v těchto případech začínají užívat vaptany (tolvaptan), které dle literárních údajů v těchto případech velmi účinně inhibují tubulární resorpci bezsolutové vody, ale u pacientů s výraznou hyponatremií může snadno dojít k „překorigování“. Čekáme na možnosti užití antagonistů vazopresinových receptorů na našich pracovištích.

Patofyziologický podklad rozlišování akutní a chronické hyponatremie na podkladě 48hodinového trvání poklesu sérové koncentrace natria

Podkladem pro rozlišování akutní a chronické hyponatremie dle tohoto časového limitu je doba buněčné metabolické adaptace na snížení efektivní osmolality (tonicity) extracelulární tekutiny. Označením efektivní osmolality rozumíme osmotickou koncentraci ECT danou soluty, které volně nepronikají do buněk, takže snížení jejich koncentrace v ECT podmíní vznik osmotického gradientu mezi intracelulární tekutinou (ICT) a ECT. Jelikož osmolalita ECT a ICT je stejná a vzniklé gradienty se rychle vyrovnávají, dochází k přesunu vody z prostředí o nižší efektivní osmolalitě (v daném případě z ECT) do prostředí o vyšší efektivní osmolalitě (v daném případě do ICT). Jedná se o fyzikální proces, který je realizován v biologickém prostředí a je například snadno znázorni-

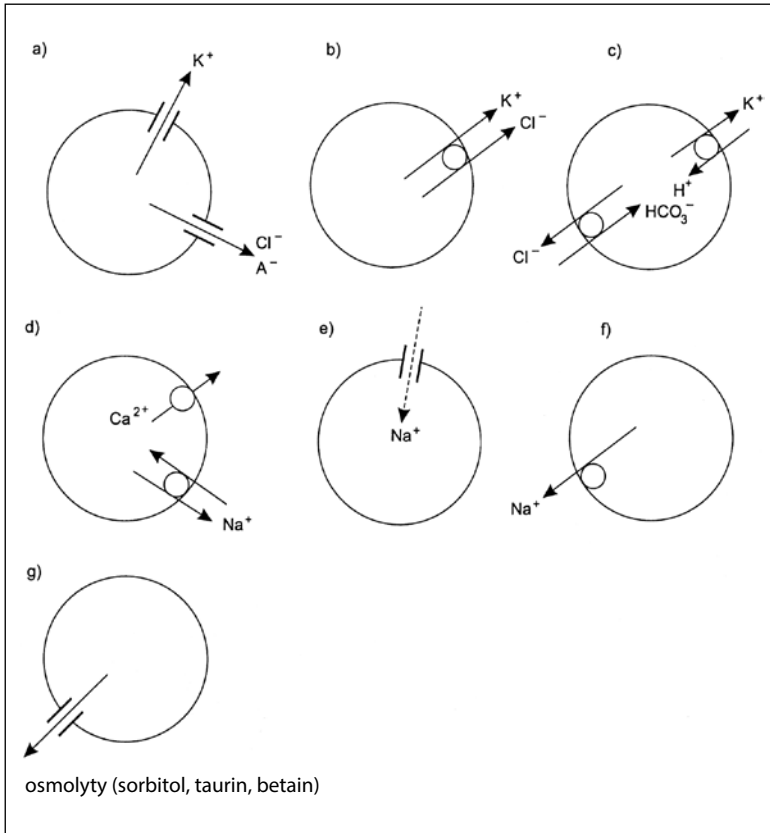
telný, jestliže *in vitro* jsou erythrocyty vloženy do roztoku NaCl o různé koncentraci Na⁺.

Efektivní osmolalita ECT je po stránce kvantitativní určována z největší části koncentrací Na⁺. To znamená, že klesne-li S_{Na^+} (dojde-li k hyponatremii), stane se ICT relativně hypertonicitou vzhledem k ECT (vznikne osmotický gradient) a dojde k přesunu vody z ECT do ICT (a vyrovnání tonicity mezi oběma kompartmenty). Přesun vody z ECT do ICT je spojený se zvětšením objemu buněk a je impulzem k řadě intracelulárních metabolických změn. **Doba trvání této intracelulární metabolické adaptace na extracelulární hypotonicitu se pohybuje okolo 48 hodin.** Pochopitelně doba trvání změn jednotlivých metabolických procesů není stejná.

K popsáním změnám buněčného volumu dochází ve všech buňkách, tedy i v gangliových buňkách centrálního nervového systému, což (není-li adekvátně terapeuticky ovlivněno) vede k **edému mozku**. Jelikož však pevná lebeční schránka nedovoluje volné rozpínání mozku, dochází současně k mechanickému poškozování mozkové tkáně. S ohledem na metabolickou adaptaci gangliových buněk centrálního nervového systému se volumové rozpínání mozku zastavuje přibližně za 48 hodin.

Z hlediska terapeutického to znamená, že v prvních 48 hodinách je třeba učinit opatření zabraňující rozvoji mozkového edému – tedy zvýšit adekvátně tonicity ECT. Po metabolické adaptaci gangliových buněk CNS by pak další rychlé zvyšování tonicity ECT bylo škodlivé, protože by mohlo „obrátit“ osmotický gradient mezi ECT a ICT a poškozovat gangliové buňky jiným způsobem.

Stabilizace tonicity ECT a ICT na podnormální hodnotě (chronická hyponatremie) vyžaduje, na rozdíl od relativně urgentnějšího postupu v akutní fázi, pomalejší vzestup tonicity ECT, protože v této fázi by rychlejší zvyšování mohlo poškodit nervový systém ve smyslu rozvoje tzv. **osmotického demyelinizačního syndromu**. Nejčastěji bývá postižena oblast pontu (pontinní myelolýza). Tento syndrom se může projevat různě závažnou neurologickou symptomatologií – od nevelkých psychických poruch po chabou nebo spastickou kvadruparézu. Tato neurologická symptomatologie se obvykle manifestuje několik dnů po příliš rychlé úpravě S_{Na^+} u jedinců s chronickou hyponatremií. To znamená, že normální neurologický nálezn bezprostředně po normalizaci S_{Na^+} při chronické hyponatremii může být zrádný, protože závažná neurologická symptomatologie se může vyvinout až za několik dní.



Obr. 1.1 Změny transportu elektrolytů buněčnými membránami v důsledku zvětšení celulárního objemu (upraveno podle Waldeggera a spol., 1998); za těchto podmínek dochází ke zvýšení průniku elektrolytů z ICT do ECT a je inhibován průnik Na^+ z ECT do ICT; současně dochází ke zvýšenému průniku organických osmolytů z buňky do ECT (přerušované příčky značí inhibici transportů)

Metabolické změny v gangliových buňkách v souvislosti se zvětšováním jejich objemů se týkají změn transportu elektrolytů a organických osmolytů. Tyto změny jsou zachyceny na obr. 1.1. Z tohoto obrázku je patrné, že dochází k následujícím změnám:

- u většiny buněk dochází k aktivaci kaliových kanálů a zvýšenému průniku K^+ z buněk do ECT, současně je zvýšen průnik Cl^- nebo jiných aniontů (A^-) ve stejném směru;
- zvyšuje se kotransport K^+ a Cl^- z buněk do ECT;
- paralelně se zvyšuje směna K^+/H^+ a směna Cl^-/HCO_3^- , což zvyšuje výstup K^+ a Cl^- z buněk do ECT; kyselina uhličitá, která vznikne intracelulárně, se rychle rozkládá na CO_2 a H_2O ;
- zvyšuje se směna Na^+/Ca^{2+} ; kalciové ionty jsou z buňky vypuzovány Ca^{2+} -ATPázou;
- průnik natriovými kanály je inhibován;
- je aktivována Na^+ -ATPáza;
- dochází ke zvýšenému výstupu organických osmolytů (sorbitol, taurin, betain); některé práce prokazují, že dochází též ke zvýšenému výstupu neurotransmiterů.

1.1 Hyponatremie a poruchy metabolismu vody a natria (hyponatremie a stav hydratace)

Koncentrace Na^+ je dána poměrem mezi množstvím tohoto iontu (obvykle vyjádřená v mmol) v definovaném objemu vodu (vyjádřeném obvykle v litru nebo ml). Proto může být koncentrace Na^+ ve vnitřním prostředí alterována buď tím, že se zmenší množství Na^+ , nebo tím, že se zvětší objem vody, respektive že se zvětší distribuční prostor Na^+ .

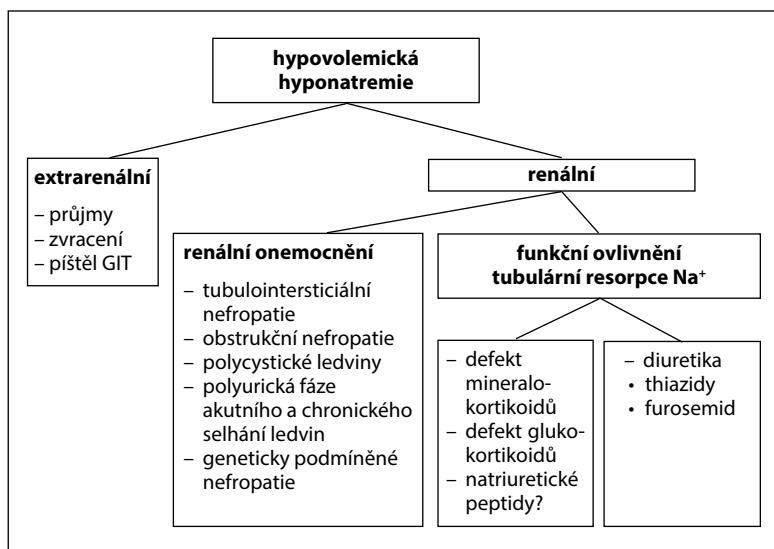
Ačkoli Na^+ je převážně iont extracelulární, počítáme při změnách jeho S_{Na^+} , jako by byl distribuován v celém objemu vody obsažené v organismu. Tento postup je zdůvodněn tím, že jestliže např. podáme určité množství Na^+ do ECT, dojde bezprostředně ke zvýšení S_{Na^+} , a tím i tonicity ECT, což má za následek přesun vody z ICT do ECT (a vyrovnání osmotického gradientu). Zvýšení S_{Na^+} je proto ve svém výsledku menší, než by odpovídalo zvýšení, kdyby bylo aplikované množství Na^+ rozprostřeno pouze v ECT. Ve svém výsledku se zvýšení S_{Na^+} projeví, jako by bylo distribuováno v celém objemu vody (CTV).

Z patofyziologického hlediska tedy k hyponatremii může dojít buď v důsledku zvýšených ztrát Na^+ (přesněji vyjádřeno v důsledku negativní zevní bilance tohoto iontu), nebo v důsledku zvětšení celkového objemu vody (CTV) – tedy distribučního prostoru Na^+ (přesněji vyjádřeno v důsledku pozitivní zevní bilance vody). Z tohoto aspektu bychom mohli dělit **hyponatremie** na **depleční** a **diluční**.

V klinické praxi jsou depleční hyponatremie obvykle charakterizovány známkami hypovolemie a jsou nazývány **hyponatremie hypovolemické**. K tomuto typu hyponatremie dochází v důsledku zvýšených ztrát Na^+ cestou renální nebo extrarenální. Při těchto ztrátách Na^+ dochází též ke ztrátám vody, ale z kvantitativního hlediska ztráty Na^+ převyšují nad ztrátami vody (přesněji vyjádřeno negativita zevní bilance Na^+ je větší než negativita zevní bilance vody).

K extrarenálním ztrátám Na^+ (a hyponatremii) dochází nejčastěji v souvislosti s průjmy nebo zvracením, eventuálně píštělemi gastrointestinálního traktu.

Renální ztráty Na^+ může podmiňovat několik různých mechanismů. Může se jednat o renální onemocnění spojené se sníženou tubulární resorpcí Na^+ a s následným zvýšením jeho močového vylučování. Jinou možností zvýšeného močového vylučování Na^+ je funkční porucha tubulární resorpce Na^+ podmíněná poruchou regulačních mechanismů. Nejčastěji se tímto způsobem projevuje deficit mineralokortikoidů. Konečně, tubulární resorpce Na^+ může být vyvolána farmakologicky tím, že jsou inhibovány aktivity příslušných transportérů (na které užitě diuretikum nebo jiný lék působí).



Obr. 1.2 Hypovolemická hyponatremie

Pro klinické potřeby je možné příčiny hypovolemické hyponatremie vyjádřit zjednodušeně schématem uvedeném na obr. 1.2.

Klinické rozpoznání extrarenálně podmíněných hypovolemických hyponatremií obvykle nečiní obtíže (přítomnost průjmů, zvracení), i když mohou existovat případy, kdy jsou tyto ztráty okultní.

Hypovolemie aktivuje renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS), sympatoadrenalinovou soustavu a stimuluje výdej antidiuretického hormonu.

Aktivace RAAS se projeví snížením močové koncentrace $U_{Na^+} < 10$ mmol/l. Stimulace výdeje ADH se projeví tvorbou moči, jejíž U_{OSM} převyšuje S_{OSM} (a je > 400 mmol/kg). Aktivace sympatoadrenální soustavy je spojena se snížením průtoku krve ledvinami a glomerulární filtrací, což se může klinicky projevit snížením diurézy a případně zvýšením sérové koncentrace kreatininu (S_{kr}).

Jelikož v důsledku aktivace RAAS dochází ke zvýšení tubulární sekrece K^+ , je U_{K^+} v těchto případech vyšší než U_{Na^+} a poměr $U_{Na^+}/U_{K^+} < 1,0$.

Klinické rozpoznání **renálně podmíněných hypovolemických hyponatremií může** být obtížnější, protože působení regulačních mechanismů aktivovaných při hypovolemii se nemusí projevit v adekvátní renální reakci v důsledku preexistujícího postižení tubulů. Z těchto důvodů aktivace RAAS nebývá spojena s vystupňovanou tubulární resorpcí Na^+ . Hodnota $U_{Na^+} > 20$ mmol/l a aktivace výdeje ADH nemusí být spojena s tvorbou hypertonické moči. Hodnota U_{OSM} nemusí dosahovat 400 mmol/kg a může být stabilizovaná na izosterurické úrovni (neodchyluje se významně od S_{OSM}). Rozpoznání renálního onemocnění vyžaduje podrobnější nefrologické vyšetření.

Rozpoznání hypovolemické hyponatremie podmíněné diuretiky nečiní obtíže, pokud se užívání diuretik neutajuje. Je však důležité poznamenat, že závažnost hypovolemické hyponatremie podmíněné diuretiky není v jednoduché závislosti na velikosti renálních ztrát natria. Klinické zkušenosti ukazují, že hypovolemická hyponatremie je častěji pozorována po thiazidech než po furosemidu. Existují doklady, že thiazidy ovlivňují produkci antidiuretického hormonu, takže vedle močových natriových ztrát se zřejmě může uplatňovat retence vody (tedy diluční složka). U kličkových diuretik tato vlastnost nebyla prokázána. Naopak furosemid snižuje tubulární resorpci bezsolutové vody. Kaliumretenč-

ní diuretika jsou relativně slabá z hlediska renálního vylučování Na^+ a z tohoto hlediska nevykazují komplikace.

Hypervolemická hyponatremie. Jedná se o pacienty s jaterní cirhózou, městnavou srdeční nedostatečností a nefrotickým syndromem. V těchto případech je výrazná pozitivní sodíková bilance, takže hyponatremie je čistě diluční a souvisí se zvýšenou produkcí ADH. Nadprodukce ADH se v některých případech projevuje tvorbou moči a vysokou osmolalitou (až 1000 mmol/kg). Zda se u jedinců s narušenou funkcí jater může uplatnit zpomalená metabolizace ADH, zůstává zatím nezodpovězeno. Aktivace RAAS se v těchto případech projevuje velmi nízkou močovou koncentrací Na^+ (< 10 mmol/l), poměr $U_{\text{Na}^+}/U_{\text{K}^+} < 1,0$.

Zvláštní postavení zaujímají tzv. **euvolemická hyponatremie**. Tímto označením se rozumí patologické stavy, které nevykazují známky dehydratace ani hypervolemie. Klinicky nejsou prokazatelné známky retence sodíku ($U_{\text{Na}^+} > 30$ mmol/l). Charakteristickým nálezem je, že hodnota $U_{\text{OSM}} > 100$ mmol/kg, avšak není vzácné, že $U_{\text{OSM}} > S_{\text{OSM}}$, přestože je vyjádřena zřetelná hyponatremie, při které by se u zdravého člověka vytvořila maximálně hypotonická moč, to znamená, že U_{OSM} by klesla pod 100 mmol/kg. V těchto případech se jedná nejčastěji o syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH). V některých případech se však může jednat o hypotyroidizmus nebo nadledvinovou insuficienci. Euvolemickou hyponatremii může vyvolávat též psychogenní polydipsie.

Označení evovolemická hyponatremie je vhodnější než označení normovolemická hyponatremie, protože nelze vyloučit subklinické zvětšení CTV.

Z patofyziologického a klinického hlediska je třeba též zmínit vztah mezi **glykemií a S_{Na^+}** . Hyperglykemie podmiňuje transport vody z ICT do ECT (tedy v opačném smyslu, než dochází při hyponatremii). Jak dalece je tento faktor kvantitativně významný, je udáváno různě. Většinou se udává, že zvýšení glykemie o každých 5 mmol/l je spojeno s poklesem S_{Na^+} o 1,6–2,4 mmol/l.

Interpretace vlivu hyperglykemie na S_{Na^+} je komplikována tím, že současně dochází k osmotické diuréze (podmíněné glykosurií), při které může docházet (v některých případech, zvláště nejsou-li zvýšeně vylučovány ketolátky) k větším ztrátám vody než Na^+ , což podporu-