МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

*Проф. д-р **М. Боянов**, дмн, гл. редактор*
*Проф. д-р **Цв. Танкова**, дмн, Доц. д-р **И. Цинликов**, дм*

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.
Endokr. zabol.

Год. XLIII **2014** **Брой 1**

РЕФЕРАТИ

КЛИНИЧНИ ПРЕПОРЪКИ ЗА ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПОНАТРИЕМИЯТА

S p a s o v s k i , G. et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. – Eur. J. Endocrinol., **170**, 2014, G1-G47.

Хипонатриемията – серумна концентрация на натрия < 135 mmol/l, е най-честото електролитно отклонение при нарушен баланс на течностите в организма. Протича с разнообразни и неспецифични клинични симптоми, които могат да бъдат недоловими или изразени, представляващи непосредствена заплаха за живота. Тези препоръки са резултат от съвместния труд на три организации с интерес в областта – European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Endocrinology (ESE) и European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), и имат за цел да подпомогнат клиницист а в разбирането на понятието хипонатриемия, като поставят акцент върху истинската хипотонична хипонатриемия при възрастни пациенти. Предложен е диагностичен и терапевтичен алгоритъм с практическа насоченост.

Хипонатриемия се установява в рамките на 15-20% от спешните хоспитализации. Тя е предиктор за по-неблагоприятна прогноза и продължителен болничен престой. Подлежащата причина може да бъде широка гама заболявания и състояния. Нерядко се касае и за лабораторен феномен.

Патофизиология

Според едно опростено определение хипонатриемията е нарушение на водния баланс, при което има относителен излишък на вода спрямо общото съдържание на натрий и калий в организма. Ключова роля в патогенезата на хипонатриемията има хормонът, отговорен за поддържане на водната хомеостаза –

антидиуретичният хормон (АДХ), известен още като вазопресин. Активирането на АДХ е необходим елемент и при хипонатриемията, свързана с натриева загуба от бъбречен произход. Промените в серумната концентрация на натрия и асоциираните с него аниони водят до промяна в плазмения осмолалитет. Тук трябва да се разграничат добре две понятия – общ (тотален) и ефективен осмолалитет. Общият осмолалитет е равен на сбора от концентрацията на всички разтворими вещества в дадено количество вода (mOsm/kg) **независимо дали тези вещества могат да преминават през биологични мембрани**. Ефективният осмолалитет се определя от веществата, които предизвикват преместване на вода през биологичните мембрани. Достигнат ли определено количество, те потенцират преместване на вода между вътреклетъчното и извънклетъчното пространство (компартменти) и така стават движещата сила, или **тонус** за водното съдържимо. Биологичните мембрани се различават по пропускливостта си за отделните вещества и това тяхно свойство рефлектира върху ефективния осмолалитет. Разликата в пропускливостта (пермеабилитета) на мембраните е определяща за поддържане на хомеостазата в организма. Разликите в осмотичните концентрации на разтворените непермеабилни вещества (осмотичен градиент) създават разлика в осмотичното налягане. Не всички вещества предизвикват осмотичен градиент.

Разтвори с еднакво осмотично налягане се наричат изотонични. Когато два разтвора са с различно осмотично налягане, този с по-ниското се нарича хипотоничен, а този с по-високото – хипертоничен разтвор. В повечето случаи хипонатриемията е отражение на нисък ефективен осмолалитет или хипотоничност на серума. Това води до клетъчен оток. В по-редки случаи хипонатриемията може да се съчетае с изотоничен или хипертоничен серум, когато концентрацията на други вещества е необичайно висока. Типични примери за такива вещества, повлияващи серумната концентрация на натрия, са глюкозата и манитолът. (Може да се даде следният пример – уреята лесно преминава през биологичните мембрани и следователно не създава осмотичен градиент. При хиперурикемия тоталният осмолалитет може да е висок, но ефективният – да е нисък, понеже уреята не предизвиква движение на вода. Следователно плазмата може да е хипо-, изо- или хипертонична. Така хиперосмоларна плазма е равнозначно на хипертонична само ако се има предвид ефективен осмолалитет.)

Симптоми

Симптомите при хипонатриемия могат да бъдат разнообразни по вид и степен на тежест (табл. 1).

Таблица 1. Класификация на симптомите при хипонатриемия

Тежест	Симптом
Умерено тежки	Гадене без повръщане
	Объркване
	Главоболие
Тежки	Повръщане
	Кардиореспираторен дистрес
	Ступор (дълбока сънливост)
	Гърчове
	Кома (≤ 8 точки по Глазгоу кома скалата)

Тежките симптоми се дължат на мозъчен оток и повишено вътречерепно налягане. Отокът на мозъчните клетки е резултат от преминаването на екстрацелуларна течност във вътреклетъчното пространство поради рязка промяна в ефективния осмолалитет на серума. За разлика от остро настъпилата хипонатриемия, при постепенно развилата се (хронична) хипонатриемия е възможна адаптация на мозъка към заобикалящата го хипотонична среда. Тази адаптация включва преминаване на осмотично активни частици, предимно калиеви йони и органични вещества, от мозъчните клетки към екстрацелуларното пространство и отнема около 24-48 часа. Това е и прагът за разграничаване на остра (< 48 h) от хронична (≥ 48 h) хипонатриемия.

Тежките клинични признаци са насочващи за остра хипонатриемия. При хроничната, въпреки че симптоми може да липсват, с по-задълбочена клинична оценка могат да се забележат нарушения в походката, склонност към падане, смутена концентрация и когниция. Честотата на остеопорозата и общата смъртност са по-високи при пациенти с хронична хипонатриемия.

Регулиране на водната хомеостаза

Серумната концентрация на натрия зависи от обема на екстрацелуларната течност и може да се регулира, като се промени количеството на приетата или на отделената от организма вода.

Жаждата, секрецията на АДХ от хипофизата и неговите ефекти върху бъбрека са основните регулатори на водната хомеостаза. Осморецептивни неврони, намиращи се в предния хипоталамус, улавят загубата на вода от клетките и изпращат сигнали към мозъчните структури едновременно за стимулиране на жаждата и за повишаване секрецията на АДХ от неврохипофизата. В дисталните тубули на нефрона АДХ увеличава реабсорбцията на вода от първичната урина и урината става по-концентрирана. За да се предотврати усещането за постоянна жажда, прагът за повишаване на АДХ е зададен така, че е по-нисък от този за провокиране на чувството за жажда. При физиологични условия осмотичната регулация на секрецията на АДХ зависи главно от ефективния плазмен осмолалитет. Централни (TRPV1) и периферни (TRPV4) осморецептори улавят промените в ефективния плазмен осмолалитет. Последва съответна промяна в мембранния потенциал на клетките. Вторият механизъм, който стимулира отделянето на АДХ, е активирането на чувствителните на разтягане рецептори (strech-sensitive receptors) в лявото предсърдие, каротидния синус и аортната дъга, които улавят промени в циркулиращия в кръвоносните съдове обем. Повишаването на съдовия обем се последва от потискане на секрецията на АДХ. И обратно, понижаването на кръвното налягане само с 5% предизвиква повишаване на АДХ. Секрецията на АДХ нараства експоненциално спрямо спада на кръвното налягане, т.е. хормонът се отделя в по-голямо количество и по-бързо с прогресивното понижаване на средното артериално налягане.

Осморегулацията и барорегулацията не са независими един от друг механизми. Така в случай на умерено понижен циркулаторен обем екскрецията на вода от бъбреците се поддържа на фона на една по-ниска прагова стойност на плазмения осмолалитет (т.нар. set point). При прогресиране на хиповолемията барорегулацията взема превес над осморегулацията и секрецията на АДХ бързо нараства. Връзката мозък-периферия се осъществява посредством осмотично чувствителни неврони, намиращи се извън кръвномозъчната бариера, които приемат сигнали от циркулиращите в кръвното русло хормони, като ангиотензин II и предсърдния натриуретичен пептид, и обобщават информацията (осмолалитет + ендокринни сигнали).

Неврохипофизата е единственото място, където секрецията на АДХ се осъществява контролирано. При патологични състояния други клетки също могат да синтезират и секретират АДХ (хипофизни и други), без това да зависи от плазмения осмолали-

тет или циркулиращия кръвен обем. В други случаи не АДХ, а други – генетични или фармакологични, фактори могат да бъдат водещи причини за промяна в плазмения осмолалитет, например такива, които променят степента на пропускливост за вода на събирателните каналчета на нефрона. В тези случаи се използва по-общ термин „синдром на несъответната антидиуреза" – SIAD. В него се включва и синдромът на несъответната секреция на АДХ – SIADH.

В бъбреците задвижващият механизъм за водната задръжка е високият осмолалитет на бъбречната медула. АДХ стимулира синтеза на водни каналчета (аквапорини) в епителa на събирателните тубули посредством vasopressin-2-рецептори.

В табл. 2 е представена зависимостта между плазмения осмолалитет (mOsm/kg H_2O), плазмената концентрация на аргинин вазопресин (AVP, pg/ml), уринния осмолалитет (mOsm/kg H_2O) и обема урина при физиологични условия.

Таблица 2. Осмотична регулация на секрецията на АДХ. Малък спад в концентрацията на аргинин вазопресина, когато стойностите са в долната половина на нормата*, предизвикват диспропорционално голямо нарастване на диурезата за 24 часа. При липса на АДХ диурезата достига до 24 литра за 24 часа

	Плазмен осмолалитет (mOsm/kg H_2O)	**Плазмена концентрация на аргинин вазопресин (AVP, pg/ml)**	**Уринен осмолалитет (mOsm/kg H_2O)**	**Диуреза (L/ден)**
	296	8		
Осмотичен праг на жаждата	294	7		
	292	6	1200	Около 1-2 L
	290	5	1000	
	288	4	800	
	286	3	600	
	284	2	400	Около 3 L
	282	1	200	5-6 L
	281	0,5	100	9-10 L
Осмотичен праг за секреция на AVP	280	0	0	24 L

*норма за аргинин вазопресин – 0,4-5,2 pg/ml (бел. реф.)

Псевдохипонатриемия

Псевдохипонатриемията е лабораторен феномен – артефакт в резултат от неточността на лабораторния метод при определянето на количеството на натрия в силно липемична проба или проба с високо съдържание на белтъци. Често лабораторните специалисти разреждат серума на болния преди анализа (при малко количество кръв за анализ). Те използват винаги един и същ обем разтвор и преизчисляват резултатите на базата на предположението, че серумът съдържа обичайните 7% твърди частици. Добавянето на еднакъв обем разтвор довежда до по-силно разреждане на по-концентрираната проба. Това води до фалшиво по-ниски резултати.

„Пренастроен осмостат”

Възможно е прагът на плазмения осмолалитет за активиране на секрецията на АДХ да бъде „пренастроен” на по-ниска стойност с изместване на наклона на осморегулаторната крива (променят се стойностите в таблица 2, но зависимостите между тях остават непроменени, т.е. ендокринната регулация на АДХ е интактна). При бременност например серумната концентрация на натрия може да бъде с 3-4 mmol/l по-ниска.

Видове хипонатриемия

В преобладаващата част от случаите на хипонатриемия концентрацията на натрия е ниска и ефективният осмолалитет е нисък – касае се за хипотонична хипонатриемия. Понякога в серума се съдържат осмотично активни вещества в необичайно високи количества (глюкоза – при захарен диабет, манитол – при инфузия, глицин – при урологични операции) и резултатът може да бъде изотонична или хипертонична хипонатриемия. Тези вещества повишават ефективния осмолалитет и стават причина за излизане на вода от клетките към извънклетъчното пространство, в резултат на което концентрацията на натрия спада (дилуционен тип хипонатриемия). Това погрешно се интерпретира като псевдохипонатриемия. Въпреки че ниският натрий се дължи на повишаването на осмотично активните вещества и привлечената от тях допълнителна вода (транслокираща хипонатриемия), находката не може да се приеме за псевдохипонатриемия. При псевдохипонатриемия плазменият осмолалитет е нормален и не възниква пренос на вода. Пример за хиперосмоларна (хипертонична) хипонатриемия е тази при диабетната кетоацидоза.

Разлика между измерен и ефективен осмолалитет

Ефективният осмолалитет може да бъде изчислен по формулата: ефективен осмолалитет (mmol/kg H_2O) = 2 x (серумен Na (mmol/l) + серумен K (mmol/l) + серумна глюкоза (mmol/l). Във формулата са включени само осмотично активни частици, които трудно напускат екстрацелуларното пространство, и затова са подходящи за изчисляване на ефективния осмолалитет*. При нормализиране на хипергликемията в резултат на проведеното лечение, част от водния обем се връща отново в клетките, а стойността на екстрацелуларния натрий съответно нараства. Ако нормализирането на гликемията стане твърде бързо, преди натрият да е нараснал достатъчно, плазменият осмолалитет в един момент може да е нисък при ниски натрий и глюкоза, а бързото нахлуване на вода обратно в клетките да предизвика мозъчен оток. При постепенно нормализиране на хипергликемията натрият също нараства плавно и ефективният осмолалитет остава константна величина.

Някои други вещества могат да повишат измерения осмолалитет, без да се повлиява ефективният. Това са осмотично неактивните съставки на кръвта – тези, които безпрепятствено преминават през клетъчните мембрани. Пример тук е високата урея при бъбречни заболявания. Тя не повлиява ефективния осмолалитет, не привлича вода към екстрацелуларното пространство и не може да стане причина за хипонатриемия.

Хипотонична хипонатриемия – видове според количеството екстрацелуларен обем

Хипотоничната хипонатриемия може да се раздели на три вида – с намален, нормален и повишен екстрацелуларен обем. Барорецепторната регулация взема превес в случаи на прогресиращ спад в циркулаторния съдов обем. Процесът предизвиква повишаване на АДХ и задръжка на вода, независимо от това дали натрият е нисък, или не, т.е. дори на фона на хипотонична хипонатриемия. Секрецията на АДХ в случая е неуместна от осмотична гледна точка, но представлява защитен механизъм от циркулаторна гледна точка, целящ повишаване на съдовия обем и предотвратяването на шок.

---

*В практиката често се използва опростена формула – серумният натрий в mmol/l, умножен по две (бел. реф.)

Хипотонична хипонатриемия на фона на намален екстрацелуларен обем (хиповолемична хипоосмоларна хипонатриемия)

Загуба на натрий от извънбъбречен произход

– Обемът на течностите в организма може да намалее, ако организмът губи натрий през гастроинтестиналния тракт. При тежък диаричен синдром реабсорбцията на натрий се повишава и екскрецията му в урината силно намалява. За да се предотврати развитието на метаболитна алкалоза, екскрецията на амониев хлорид се повишава. Точно обратното се наблюдава при **повръщане** – развива се метаболитна алкалоза, водеща до компенсаторно повишена загуба на бикарбонати. Те се отделят в урината винаги заедно с натрий, независимо от активирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Резултатът е хипонатриемия.

– Повишена загуба на натрий **през кожата** има при муковисцидоза (нарушена реабсорбция на натрий в потните каналчета) и при изгаряне на големи кожни участъци.

Натриева загуба от бъбречен произход

– **Диуретици.** При силно повишена натриурия следва спад в съдовия обем и активиране на секрецията на АДХ като компенсаторен механизъм. От диуретичните лекарствени средства най-изразен ефект върху натриевата концентрация имат тиазидните диуретици. Механизмът не е изяснен, но се предполага, че те стимулират отделянето на АДХ директно или индиректно, като потенцират отговора на събирателните каналчета към хормона. Изглежда, употребата им причинява хипонатриемия само при някои предразположени индивиди. Ако при такива пациенти се направи опит за повторно лечение с тиазидни диуретици, хипонатриемията отново се изявява. Въпреки че бримковите диуретици теоретично имат по-голям потенциал да предизвикват натриева загуба, хипонатриемията рядко се дължи на тяхната употреба, поради това че те намаляват осмолалитета в бъбречната медула и така ограничават възможността на бъбреците да концентрират урината.

– **Първична надбъбречна недостатъчност.** Хипоалдостеронизмът води до повишена натриурия, намален екстрацелуларен обем и хипонатриемия. Клиничната картина и лабораторните отклонения обичайно са пъстри, но в някои случаи хипонатриемията може да бъде първата и единствена проява на болестта на Адисон.

– **Синдром на мозъчна солева загуба** (Cerebral salt wasting, CSW). При пациенти със субарахноидален кръвоизлив или друго заболяване с вътречерепна локализация (черепномозъчна травма, последици от неврохирургична операция) се установява повишена загуба на сол през бъбреците. Това е довело до обозначаване на синдрома като „мозъчен". В патогенезата му се обсъжда ролята на мозъчния натриуретичен пептид (BNP). Напрактика при патологичен процес с вътречерепна локализация много по-чести причини за хипонатриемия са синдромът на несъответната антидиуреза (SIAD) и вторичната надбъбречна недостатъчност. Въпреки това разпознаването му е важно, тъй като лечението се състои във възстановяване на съдовия обем, а не в ограничаване на приема на течности, както е при SIAD.

– **Бъбречно заболяване.** Тук се включват т.нар. солгубещи нефропатии, като тубулопатиите след химиотерапия, аналгетичната нефропатия, медуларната кистозна болест и употребата на медикаменти, които потискат реабсорбцията на натрия/повишават натриевата загуба.

Преразпределение на течностите ("третото пространство")

При чревна непроходимост, панкреатит, сепсис и мускулна травма настъпва преразпределение на течностите в организма, намалява ефективният циркулиращ съдов обем и това стимулира секрецията на АДХ (барорегулация). Прилагането на хипотонични разтвори в тези случаи допълнително влошава хипонатриемията.

Хипотонична хипонатриемия с нормален екстрацелуларен обем (нормоволемична хипоосмоларна хипонатриемия)

Еуволемичната хипонатриемия се дължи на повишена задръжка на течности в организма при повишен прием на вода на фона на намаленото ѝ отделяне. Нарушеното отделяне на свободна вода може да се дължи на недостатъчна (несъответна) секреция на АДХ – SIADH, или недостатъчен прием на водноразтворими вещества (например готварска сол).

– **Синдром на неадекватната антидиуреза** (Syndrome of inappropriate antidiuresis – SIAD). Този термин е възприет като по-общ и включва синдрома на несъответната секреция на АДХ (SIADH). Лечението напрактика е едно и също и разграничаването между двата синдрома добавя нокса на академичност. Секрецията

на АДХ се осъществява независимо от ефективния плазмен осмолалитет и циркулиращия обем течности. Може да се касае за реално **повишена секреция на АДХ** от хипофизата или други тъкани **(ектопична секреция)** или за **усилен ефект на АДХ** върху събирателните каналчета. Друга, наскоро идентифицирана причина е мутация във V2 рецептора за АДХ, който е трайно активиран (пример за **генетична причина** за хронична хипонатриемия). Постепенно задръжката на вода довежда до хипонатриемия. Следва прибиране на V2 рецепторите и затваряне на аквапорин-2 водните каналчета (избягване от АДХ). Урината е концентрирана (обичайно > 100 mOsm/l) – един от критериите за поставяне на диагнозата (табл. 3). Важно е да се помни, че това е диагноза на изключването.

Таблица 3. Диагностични критерии при синдром на неадекватната антидиуреза – SIAD**

Основни критерии	Допълнителни критерии
1. Ефективен плазмен осмолалитет < 275 mOsm/kg	1. Пикочна киселина (серум) < 0,24 mmol/l
2. Уринен осмолалитет > 100 mOsm/kg (на фона на плазмения хипоосмолалитет)	2. Урея (серум) < 3,6 mmol/l
3. Нормоволемия (липсват клинични данни за хипо- или хиперволемия)	3. Неуспешна корекция на хипонатриемията след инфузия на 0,9% р-р на NaCl
4. Повишена натриуреза > 30 mmol/l при нормален внос на вода и соли	4. Нормализиране на натрия след ограничаване на вноса на течности
5. Отхвърлени други причини – липсват потвърдителни данни за хипотиреоидизъм, хипопитуитаризъм, надбъбречна или бъбречна недостатъчност	5. Фракция на отделения натрий > 0,5% (натриевият клирънс, разделен на GFR)*
6. Липсват данни за скорошен прием на диуретици	6. Фракция на отделената урея > 55%*
	7. Фракция на отделената пикочна киселина > 12%*

*Фракцията на натриевата екскреция се изчислява по формулата: FENa (%) = 100 x [(уринен Na x плазмен креатинин)/(плазмен Na x уринен креатинин)]. Тя е повишена при прием на диуретици и в тези случаи по-информативно е да се изчислят фракциите на пикочната киселина или уреята (бел. реф.)

**За поставяне на диагнозата е необходимо да са изпълнени всички основни критерии; ако не са, наличието на допълнителни критерии повишава вероятността за диагнозата SIAD

Общата анестезия, гаденето, болката, стресът и множество лекарства повишават АДХ и са чести причини за SIAD в болнични условия **(преходна форма)**. **Лекарствата** могат както да усилят секрецията на АДХ (трициклични антидепресанти), така и да потенцират ефекта му в събирателните каналчета (нестероидни противовъзпалителни). Сред най-честите причини за SIAD трябва да се споменат дребноклетъчният белодробен карцином, други белодробни заболявания (пневмония), заболявания на ЦНС (субарахноидален кръвоизлив) (табл. 4). Сред генетичните причини са полиморфизми в TRPV4, водещи до загуба на функция, и вече споменатата активираща мутация във V2 рецептора (табл. 4).

– **Вторична надбъбречна недостатъчност.** Характеризира се с понижена или липсваща секреция на аденокортикотропен хормон (АКТХ), хипоглюкокортицизъм и нормален минералкортикоиден синтез (в случая РААС е интактна и не е причина за хипонатриемията). При физиологични условия плазменият кортизол потиска отделянето на кортикотропин-рилийзинг хормона (КРХ) и АДХ – т.нар. дълга негативна обратна връзка. При хипокортизолизъм АДХ не се потиска достатъчно и крайният резултат е хипонатриемия. Настъпва задръжка на вода поради намалена екскреция на свободната вода както при SIAD.

– **Хипотиреоидизъм.** Въпреки че се споменава в повечето диагностични алгоритми, хипотиреоидизмът е много рядка причина за хипонатриемия. За всяко покачване на ТСХ с 10 mU/l натриевата концентрация намалява с 0,14 mmol/l. Следователно само тежките, клинично разгърнати случаи на хипотиреоидизъм могат да доведат до клинично значима хипонатриемия. Тя е свързана с микседема, който се развива поради намалени минутен сърдечен обем и скорост на гломерулна филтрация.

– **Прекомерен прием на течности и намален прием на водноразтворими вещества (полидипсия и анорексия).** При първична полидипсия прекомерният прием на големи количества течности може да бъде единствената причина за хипонатриемията. Секрецията на АДХ е потисната. Урината е с нисък осмолалитет – обикновено < 100 mOsm/kg. Тези пациенти пият повече течности, отколкото бъбреците могат да елиминират. Впоследствие се компрометира реабсорбцията на водноратворимите вещества и се нарушава отделянето на свободна вода. За елиминирането на всеки 1 литър вода са необходими 50-100 mmol разтворими

вещества (урея или соли). Относителният недостиг на такива вещества спрямо приетото количество течности става причина за по-голяма задръжка на течности и хипонатриемия. Примери тук са анорексия нервоза, диетите с ограничение на натриевата сол и белтъчините, хроничната консумация на големи количества бира.

Таблица 4. Причини за SIAD

Неоплазми	Белодробни болести	Заболявания на ЦНС	Лекарства	Други
Злокачествени заболявания на белия дроб, орофаринкса, стомаха, дуоденума, панкреаса, уретера, пикочния мехур, ендометриума, тимома, лимфоми, саркоми, сарком на Юинг, олфакторен невробластом	Бактериална пневмония; Вирусна пневмония; Белодробен абсцес; Туберкулоза; Аспергилоза; Астма; Муковисцидоза; Дихателна недостатъчност свързана с прилагане на вентилация с позитивно налягане	Енцефалит; Менингит; Мозъчен абсцес; СПИН; Малария; Субдурален хематом; Субарахноидален кръвоизлив; Инсулт; Мозъчен тумор; Черепномозъчна травма; Хидроцефалия; Тромбоза на кавернозния синус; Множествена склероза; Синдром на Guillain-Barre; Синдром на Shy-Drager; Остра интермитентна порфирия; Delirium tremens	Антидепресанти – SSRIs, трициклични, MAO инхибитори, Venlafaxine; Антиконвулсанти – Carbamazepine, Oxcarbazepine Sodium valproate, Lamotrigine; Антипсихотици; Противотуморни лекарствени средства, химиотерапевтици; Антидиабетните лекарства Tolbutamine и Chlorpropamide; НСПВС Интерферон Никотин Опиати Амфетамини Amiodarone Clofibrate PPIs Аналози на АДХ Desmopressin Oxytocin Terlipressin Vasopressin	Наследствени – активираща мутация във V2 рецептора Идиопатични Транзиторни – хипонатриемия при физическо натоварване; При гадене, повръщане, стрес, болка; При обща анестезия

Хипотонична хипонатриемия с повишен екстрацелуларен обем (хиперволемична хипоосмоларна хипонатриемия)

– **Бъбречно заболяване.** При нарушена бъбречна функция (намалена скорост на гломерулна филтрация – GFR), както и при остри тубулни увреди се затруднява способността на бъбреците

да разреждат урината и така намалява отделянето на свободна вода. При напреднала хронична бъбречна недостатъчност уринният и плазменият осмолалитет са изравнени – изостенурия. Отделянето на свободната вода вече не се контролира от АДХ, а зависи от броя на осмотично активните частици, отделени в урината (урея, натрий и др.), а това от своя страна зависи от техния прием с храната. При тези пациенти задръжката на течности преобладава над тази на натрия. За да се предотврати настъпването на хипонатриемия, балансът приети-отделени течности за 24 ч трябва да се контролира ежедневно с ограничаване приема на течности. При пациенти на перитонеална диализа употребата на икодекстрин-базирани разтвори може да причини клинично проявена хипонатриемия.

– **Сърдечна недостатъчност.** Приблизително 20-30% от пациентите с хронична сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA имат хипонатриемия. Тя е признак на по-тежка сърдечна декомпенсация и предиктор на повишен риск от летален изход и то независимо от придружаващите заболявания. Не е ясно дали хипонатриемията е резултат (отражение на тежката клинична картина), или е причина за нелеката прогноза. Съчетават се задръжка на вещества поради смутена очистваща способност на бъбреците (тенденция към хиперосмоларен серум и повишен общ осмолалитет) и намален ефективен циркулаторен обем поради смутената помпена функция на сърцето. Няколко са компенсаторните механизми – поради спадането на циркулиращия обем барорегулацията взема превес над осморегулацията и секрецията на АДХ се повишава. Същевременно се активира РААС с намалено излъчване на натрий с урината и концентрирането ѝ. При тези пациенти бримковите диуретици носят по-малък риск от хипонатриемия, сравнено с тиазидните.

– **Чернодробна недостатъчност.** При пациентите с чернодробна недостатъчност хипонатриемията е свързана с лоша прогноза. Отново не е изяснено дали има причинно-следствена връзка и каква е тя. В случая сърдечният минутен обем е запазен, но е налице вазодилатация в спланхникусовата област с включване на артериовенозни шънтове, понижено налягане в съдовете и понижена бъбречна перфузия. Това стимулира секрецията на АДХ и задръжката на течности. Често при чернодробна недостатъчност е налице натриева задръжка, поради което към лечението се добавя спиронолактон. Той, самостоятелно или в

комбинация с бримкови диуретици, може да бъде спомагателен фактор за развитието на хипонатриемията.

– **Нефрозен синдром.** Съдовият обем е намален поради ниско онкотично налягане. Комбинацията от стимулиран АДХ и лечение с диуретици може да провокира умерена хипонатриемия, особено при деца с ниско кръвно налягане.

Поставяне на диагноза хипонатриемия

Класификация

– Според стойността на натрия (**лабораторна класификация**) хипонатриемията се разделя на *лека* – при концентрация на натрия между 135 и 130 mmol/l, *умерена* – 129-125 mmol/l и *изразена* – < 125 mmol/l. Лабораторното измерване трябва да е осъществено с йон-специфичен електрод.

– Според **скоростта** на настъпване хипонатриемията бива *остра* – при данни, че има давност < 48 h, и *хронична* – продължителност > 48 h. При невъзможност за определяне на давността се приема, че се касае за хронична хипонатриемия освен ако няма клинични или анамнестични доводи в полза на обратното (табл. 5).

Таблица 5. Лекарства и състояния, свързани с развитието на остра хипонатриемия (< 48 h)

– Постоперативен период
– След резекция на простатната жлеза и ендоскопска хирургия на матката
– Подготовка за колоноскопия
– Полидипсия
– Продължителни физически упражнения
– Наскоро назначени тиазидни диуретици
– Употреба на психоактивни вещества от амфетаминовата група (екстази)
– i.v. cyclophosphamide
– Oxytocin
– Наскоро започнато лечение с desmopressin
– Наскоро започнато лечение с terlipressin, vasopressin

– Според клиничната картина (**клинична класификация**) хипонатриемията се класифицира като *умерено тежка*, когато

независимо от стойността на серумния натрий има умерено изразена симптоматика – гадене без повръщане, обърквање или главоболие (вж. табл. 1). Хипонатриемията се определя като *тежка*, когато се съпътства от повръщане, кардиореспираторен дистрес, ступор, гърчове или кома (табл. 1). Отново лабораторната стойност на натрия не е водеща, т.е клинично тежка хипонатриемия може да се изяви на фона на лека, умерена или изразена лабораторна хипонатриемия.

Обяснителни бележки

Въведените определения и избраните стойности за натриевия йон не са случайни. Авторите избягват термина „тежка" хипонатриемия, що се отнася до биохимичното ѝ класифициране, и го запазват за случаите на заплашваща клинична симптоматика. Така се подчертава значението на клиничното състояние пред лабораторните стойности и също така се избягват недоразумения, свързани с терминологията. По отношение на биохимичното степенуване на хипонатриемията, данните в литературата са разнообразни. Въпреки че някои автори предлагат по-широки интервали (110-125 mmol/l), за горна граница при изразена хипонатриемия е избрана стойността < 125 mmol/l, защото именно под тази стойност симптомите зачестяват. Също така коригирането на хипонатриемията при такива стойности трябва да става изключително бавно, за да се избегнат усложнения.

Разграничаването на остра от хронична хипонатриемия също има своята патофизиологична обосновка. Смята се, че на мозъчната тъкан са необходими около 48 h, за да се адаптира към хипотоничната среда, главно чрез излизане на натриеви, калиеви, хлорни йони и органични вещества от мозъчните клетки към екстрацелуларното пространство. При бързо развитие на хипонатриемията тази адаптация се изпреварва от нахлуване на вода в мозъчните клетки и мозъчен оток. Дори адаптивните процеси да са завършили, същата каскада се задейства и при твърде бърза корекция на хипонатриемията. Развива се „синдром на осмотична демиелинизация" – увреда на миелиновата обвивка. Трябва да се определи дали хипонатриемията е остра, или не, за да се предскаже кое е водещото – рискът от заплашващ мозъчен оток или от осмотична демиелинизация. В реалната клинична практика това често е невъзможно, особено в неотложно звено, където пациентът попада понякога и без всякаква документация.

В тези случаи се приема, че състоянието е хронично (за изключения – вж. табл. 5). Причината за такова действие е, че хроничната хипонатриемия е много по-честа. Тя трябва да се лекува според правилата, за да се предотврати осмотичната демиелинизация на невроните.

Авторите разделят симптомите в две групи, основавайки се на наблюденията си при пациенти с остра хипонатриемия. Тежката симптоматика е свързана с по-висока смъртност, отколкото умерено тежката. Клиничната картина напрактика отразява степента на мозъчен оток и спешността на състоянието. Според тях пациентите никога не са напълно „безсимптомни" и затова този термин се избягва. Нещо повече, при един асимптомен пациент за броени часове може да се разгърне цялата симптоматика. Допълнителни неудобства са неспецифичността на симптомите при хипонатриемия (остра или хронична) и възможността за припокриване на проявите при остра и хронична изява. Ето защо класифицирането на хипонатриемията само въз основа на клиничната картина е неудачно и практически може да бъде подвеждащо. Тежестта на състоянието на пациента изцяло или частично може да се дължи на придружаващите заболявания (вкл. на причиняващото хипонатриемията, а не на самата хипонатриемия). Когато стойностите на серумния натрий са само леко понижени, заключението, че умерено тежката или тежката клинична картина се дължи на тях, трябва да бъде правено много предпазливо.

Останалите два критерия, по които хипонатриемията трябва да бъде класифицирана, са плазменият осмоларитет и обемът на екстрацелуларната течност. При *измерен* плазмен осмолалитет < 275 mOsm/kg хипонатриемията винаги е хипоосмоларна, тъй като ефективният осмолалитет не може да бъде по-висок от общия (измерения). Ако обаче *изчисленият* осмолалитет е < 275 mOsm/kg, може да се касае за хипо-, изо- или хиперосмоларна хипонатриемия. От значение тук е кои осмотично активни вещества са в повишена концентрация и дали фигурират във формулата за изчисление на плазмения осмолалитет. Дали хипонатриемията е *хипо-, нормо- или хиперволемична,* е не по-малко трудно да се определи. Не е ясно кое трябва да се оценява – ефективният съдов обем, екстрацелуларната течност или общото количество на течностите в организма. Методите за определяне обема на течностите в клиничната практика са неточни и водят до грешки в много ранен стадий от диагностично-терапевтичния алгоритъм на хипонатриемията.

Авторите изрично подчертават, че не могат да се дадат определения, които в 100% от случаите да диференцират хипонатриемията. Пациентите в реалната клинична практика страдат от няколко придружаващи заболявания, а диференциалната диагноза на хипонатриемията е трудна. Тези препоръки имат за цел да бъдат максимално практични, лесно разбираеми и полезни. Те обаче винаги трябва да се прилагат в контекста на клиничната ситуация.

Към клиничната практика

Защо е важно да се знае дали хипонатриемията е хипоосмоларна, или не? Само хипоосмоларната хипонатриемия причинява мозъчен оток. Лечението при нехипоосмоларна хипонатриемия е различно от това при хипоосмоларната.

Приемане на хипоосмоларна хипонатриемия

– Изключете хипергликемия като причина за хипонатриемията. Използвайте формула с коригиращ фактор или направете справка по готова таблица (табл. 6).

– При *измерен* плазмен осмолалитет < 275 mOsm/kg хипонатриемията е винаги хипоосмоларна.

– Приемете, че хипонатриемията е хипоосмоларна, ако няма данни за друго (табл. 7).

Таблица 6. Таблица с преизчислен съобразно серумната глюкоза натрий

Измерен натрий (mmol/l)	**Кръвна захар (в mmol/l и в mg/dl в скобите – пример 5,5 mmol/l = 100 mg/dl)**							
	Истинска стойност на серумния натрий (mmol/l) (преизчислен)							
	5,5 (100)	11,1 (200)	16,6 (300)	22,2 (400)	27,7 (500)	33,3 (600)	38,8 (700)	44,4 (800)
135	135	137	140	142	145	147	149	152
130	130	132	135	137	140	142	144	147
125	125	127	130	132	135	137	139	142
120	120	122	125	127	130	132	134	137
115	115	117	120	122	125	127	129	132
105	105	107	110	112	115	117	119	122
100	100	102	105	107	110	112	114	117

Формулата за преизчисляване на серумния натрий представлява добавяне на 2,4 mmol/l към стойността на натрия за всяко повишение на кръвната захар с 5,5 mmol/l над нормалната ѝ стойност от 5,5 mmol/l.

Коригиран серумен (Na+) = измерен (Na+) + 2,4 mmol/l x [(серумна глюкоза (mmol/l) – 5,5 mmol/l) / 5,5 mmol/l]

Таблица 7. Причини за нехипоосмоларна хипонатриемия

Обстоятелства	**Плазмен осмолалитет**	**Примери**
Наличие на осмотично активни съставки, които повишават плазмения осмолалитет и причиняват хипонатриемия	Изотоничен или хипертоничен	Хипергликемия, инфузия на манитол, периоперативна абсорбция на глицин при резекция на простатата (ТУРП синдром), малтоза, рентгеноконтрастни вещества, разтвор НТК при органна трансплантация
Наличие на осмотично „неактивни" съставки, които повишават плазмения осмолалитет, без да причиняват хипонатриемия	Изотоничен или хиперосмоларен	Урея, алкохол, етилен гликол
Псевдохипонатриемия	Изотоничен	Триглицериди, холестерол, общ белтък; i.v. приложение на имуноглобулини; Моноклонални гамапатии

Хипергликемията е най-типичният пример за нехипоосмоларна хипонатриемия. Вече отбелязахме, че само хипоосмоларната хипонатриемия крие риск от развитие на мозъчен оток. Спадът на кръвната захар в хода на лечението води до спонтанно повишаване на натрия. Ако кръвната захар спадне повече, отколкото натрият се повиши, това вече създава условия за мозъчен оток (т.е. има изключения от правилото, поради което е важно да се познава механизмът). Изчисляването на ефективния осмолалитет по време на лечението на диабетната кетоацидоза има практическо значение за избягване на това усложнение.

При наличие на осмотично неактивни вещества като урея, серумът е хиперосмоларен, но хипотоничен (ако възникне пренос на вода, то той ще е насочен към клетките с риск от мозъчен оток). Причината за ниската стойност на натрия трябва да се търси другаде, извън повишената урея.

В клиничната практика има различни способи за разграничаване на хипотоничната от нехипотоничната хипонатриемия – от лабораторно измерване на плазмения осмолалитет до клиничното заключение, основано на наблюдения – например скоростна инфузия на манитол предполага нехипотонична хипонатриемия. Определянето на концентрациите на уреята, лактата и алкохола в кръвта също може да помогне. Измерването на триглицеридите, общия холестерол и общия белтък също е полезен ориентир. Измерването на уринния осмолалитет не е от голяма помощ при определяне на вида хипонатриемия. То е ключов елемент в разграничаването на видовете хипотонична хипонатриемия.

Диференциална диагноза на хипотоничната хипонатриемия

Към клиничната практика

– Като първа стъпка да се определи уринният осмолалитет в единична порция урина.

– При уринен осмолалитет ≤ 100 mOsm/kg вероятната причина за хипотоничната хипонатриемия е прекомерен прием на течности.

– При уринен осмолалитет > 100 mOsm/kg да се определи концентрацията на натрия в единична порция урина и едновременно да се изследва нивото му в кръвта.

– При натрий в урината ≤ 30 mmol/l причината за хипотоничната хипонатриемия вероятно е нисък ефективен съдов обем.

– При натрий в урината > 30 mmol/l да се изключи прием на диуретици като възможна причина и да се оцени екстрацелуларният обем течности.

– Не се препоръчва изследването на АДХ за потвърждаване на диагнозата SIADH.

При нормоволемия и натрий в урината > 30 mmol/l трябва да се изключат всички възможни причини за това съчетание, преди да се приеме диагнозата SIAD. Това са прием на диуретици, първична и вторична надбъбречна недостатъчност и редица други (табл. 3). След приемане на синдрома на неадекватната антидиуреза като единствена останала възможност, трябва да се установи какво го причинява (табл. 4). При пациенти с бъбречно заболяване няма достатъчно ясен алгоритъм за уточняване на диагнозата. Дори да се мисли за SIAD, на фона на компрометираната концентрационна функция на бъбреците данните за уринния ос-

молалитет и уринния натрий не могат да бъдат ориентир за интактността на хормоналната ос на АДХ. Водното натоварване не е подходящ тест за разграничаване на видовете хипотонична хипонатриемия и може да бъде опасно.

Причините за хипотонична хипонатриемия са много – диуретици, преразпределение на течности в „третото пространство", цироза, сърдечна недостатъчност, надбъбречна недостатъчност, нефрозен синдром, натриева загуба от небъбречен произход, полидипсия, SIAD (вж. по-горе в текста). В досега прилагания диагностичен алгоритъм разграничаването на трите подтипа хипотонична хипонатриемия – с хипо-, нормо- или хиперволемия, е било сред първите стъпки. Липсата на точни инструментални методи в клиничната практика за определяне на циркулиращия обем течности обаче води до допускане на грешки още в началото на диагностичния процес. Ето защо авторите предлагат много по-лесен и информативен алгоритъм, в основата на който стоят уринният осмолалитет и натриурията.

При прекомерен прием на течности, например при психогенна полидипсия или редовна консумация на бира, АДХ е потиснат, а уринният осмолалитет е < 100 mOsm/kg (максимално разредена урина). Хипотонична хипонатриемия с нисък плазмен осмолалитет и уринен осмолалитет > 100 mOsm/kg, предполага SIAD. Като по-точен ориентир за нормоволемията при този синдром се използва натрият в урината, който е повишен > 30 mmol/l (при нормален внос на вода и соли). Той е индиректен показател, но е подостоверен от други инструментални методи за определяне на волемията. Ако пациентът приема диуретици, следващият най-чувствителен критерий за поставяне на диагнозата е фракцията на отделената пикочна киселина – > 12%. На фона на диуретично лечение натриурията може да е повишена или намалена (намалена е при цироза и сърдечна недостатъчност – т.нар. „резистентност към диуретиците" – вторичният хипералдостеронизъм в отговор на понижения ефективен съдов обем е водещ компенсаторен механизъм), а екстрацелуларният обем течности да е намален, нормален или повишен, с хипо-, нормо- или хиперволемия в кръвоносните съдове. Определя се от това кога последно е приета таблетката, а не от подлежащия обемен статус (волемията) на пациента. След изпиване на диуретичното средство АДХ може да отговори „адекватно", съответно на моментно усилената диуреза, а впоследствие това да причини хипонатриемия.

В случай че хипонатриемията персистира, след като е приета диагноза, предположена е подлежащата причина и е започнато лечение, диагнозата трябва да се преоцени, като отново се премине по предложения алгоритъм.

Диагностичен алгоритъм при хипонатриемия

Установяване на хипонатриемия – серумен натрий < 135 mmol/l

↓

1. Да се изключи хипергликемия; да се изключат други причини за нехипотонична хипонатриемия
2. Приема се хипотонична хипонатриемия
3. Тежка симптоматика и прогресираща клинична картина налагат незабавно лечение на пациента – да се приложи 3% хипертоничен солеви разтвор венозно (без отлагане, преди да е ясна причината). При липса на тежка симптоматика се продължава с точка 4.
4. Изследване на уринен осмолалитет:

– ≤ 100 mOsm/kg → първична полидипсия; анорексия; консумация на бира

– > 100 mOsm/kg →

5. Натрий в същата порция урина:

– понижена натриуреза ≤ 30 mmol/l насочва към хиповолемия:

а) хиповолемия + увеличен обем на екстрацелуларните течности = сърдечна или чернодробна недостатъчност, или нефрозен синдром;

б) хиповолемия + понижен обем на екстрацелуларните течности = диария, повръщане, преразпределяне на течности (илеус), отсрочен прием на диуретик;

– повишена натриуреза > 30 mmol/l – след като се изключат бъбречно заболяване и прием на диуретици, причините са:

а) при намален екстрацелуларен обем – повръщане, първична надбъбречна недостатъчност, сол-губещ нефрит, синдром на мозъчна солева загуба, скрит прием на диуретици;

б) при нормален екстрацелуларен обем – вторична надбъбречна недостатъчност, хипотиреоидизъм, скрит прием на диуретици или SIAD.

Възможно е и няколко фактора да обуславят по-сложния генезис на лабораторната находка. Едно рядко състояние е синдромът на мозъчната солева загуба (CSW). Среща се при засягане на вътречерепните структури, например при пациенти със суба-

рахноидален кръвоизлив. Значителната натриуреза може да причини хиповолемия. Синдромът се характеризира с много високи концентрации на натрия в урината и уреята в серума, постурална хипотония и ниско централно венозно налягане (табл. 8).

Таблица 8. Различия между SIADH и CSW

	SIADH	**CSW**
Серумна урея	Нормална/↓	Нормална/↑
Серумна пикочна киселина	↓	↓
Артериално налягане	нормално	Нормално/постурална хипотония
Диуреза	Нормална/↓	↑
Уринен натрий	> 30 mmol/l	>> 30 mmol/l
Централно венозно налягане	нормално	↓

Лечение на хипотоничната хипонатриемия

Преценката за лечението в началото е клинична. Определящи са симптомите на пациента. При хипонатриемия с тежка симптоматика се започва незабавно лечение. Въпросът дали хипонатриемията е остра, или хронична заема второстепенно място. Ако симптоматиката е умерено изразена, се пристъпва към отговор на този въпрос. Налага се поради това, че лечебният подход в двата случая е различен.

Към клиничната практика

Хипонатриемия с тежка симптоматика – животоспасяващо лечение през първия час

– Незабавно се вливат интравенозно 150 ml* 3% хипертоничен разтвор за 20 min; след 20 min се изследва серумният натрий; продължава се с втора инфузия на 150 ml 3% солеви разтвор за 20 min. След проверка на серумния натрий се продължава с още две последователни инфузии през 20 min – общо четири или повече, докато се постигне повишение на серумния натрий с 5 mmol/l за първия час.

– Най-уместно е пациентът да бъде лекуван в интензивно отделение.

*При явни отклонения в телесната маса вместо фиксираните 150 ml могат да се вливат 2 ml/kg 3% солеви разтвор. Приготвянето му ex tempore в условията на спешност води до грешки. Би било добре болничната аптека да съхранява предварително приготвени при стерилни условия разтвори

Проследяване

Проследяването на пациента, след като серумният натрий нарасне с 5 mmol/l през първия час и се постигне клинично подобрение, включва няколко стъпки:

– Инфузията на хипертоничен разтвор се спира.

– Венозният достъп да се запази отворен, като се влива най-малката банка 0,9% физиологичен разтвор до започване на специфично лечение след изясняване на диагнозата. То обикновено води до стабилизиране на натриевото ниво.

– Серумният натрий не бива да нараства с повече от 10 mmol/l през първите 24 h и не по-бързо от 8 mmol/l за всеки 24 h нататък, до достигане на 130 mmol/l.

– Серумният натрий да се измери на 6-и и 12-и час, а след това – ежедневно на фона на уточненото лечение.

Проследяване на пациента, в случай че липсва подобрение след повишаване на серумния натрий с 5 mmol/l през първия час:

– При подобрено общо състояние или достигане на серумен натрий 130 mmol/l или при покачване на серумния натрий общо с 10 mmol/l за първите 24 h (което се случи първо) вливанията спират.

– Да се обсъди възможността симптомите да не се дължат на хипонатриемията.

Лечението се определя от средно тежката или тежка симптоматика (табл. 1). Видът на хипонатриемията – остра или хронична, е без значение. Ползата от предотвратяването на смъртен изход поради мозъчен оток надделява над тази от недопускането на осмотична демиелинизация на невроните, макар тя да води до трайни мозъчни поражения. Както веднъж беше казано, симптоматиката може да е много изразена на фона на умерено понижен натрий. Въпреки това, ако натрият е слабо понижен, вероятността клиничната картина да се дължи на него е много малка и описаният терапевтичен алгоритъм няма да намери приложение. При липса на тежка симптоматика първо се изпълнява диагностичният протокол, след което се започва етиологично лечение. Пациентите с умерено тежка симптоматика попадат в едно гранично терапевтично поле. Понеже състоянието не е заплашващо за живота, лечението цели баланс полза/риск – не повишаване на серумния натрий, а недопускане на по-нататъшното му спадане. През това време се изпълнява диагностичният алгоритъм.

Трудно е да се каже каква е безопасната скорост за повишаване на серумния натрий. Рискът от развитие на синдрома на

осмотична демиелинизация по данни от различни автори се повишава, ако серумният натрий нарасне с над 10 mmol/l през първите 24 h и с над 18 mmol/l през първите 48 h, но изглежда, зависи и от други фактори, като хронична злоупотреба с алкохол, чернодробно заболяване, употреба на тиазидни диуретици или антидепресанти. Изходната стойност на серумния натрий и давността на хипонатриемията също имат значение. Авторите акцентират върху факта, че скоростта на коригиране на хипонатриемията е непредвидима поради следните причини: водното и солевото обременяване потискат ендогенния АДХ; започването на етиологично лечение също повишава серумния натрий; накрая, капацитетът на бъбреците да екскретират свободна вода варира в хода на инфузионното лечение. Всичко това дава основание за предлагането на описаното по-безопасно, поетапно лечение. Един интересен подход е прилагането на 1-2 μg desmopressin интравенозно, успоредно на инфузията с 3% разтвор на NaCl. Така екскрецията на свободна вода става константна величина, серумният натрий се покачва плавно и рискът от прекалена корекция на хипонатриемията значително намалява. Засега, поради липса на достатъчно проучвания, този подход не се препоръчва като утвърдена практика.

Поведение при хипонатриемия с умерено тежка симптоматика:

– Започнете диагностичния процес.

– Спрете (при възможност) всички лекарства, които причиняват хипонатриемия.

– Започнете лечение на причината за хипонатриемията (ако е известна).

– Еднократно без отлагане се вливат интравенозно 150 ml 3% хипертоничен солеви р-р (или еквивалент) за 20 min.

– Целта на лечението е покачване на серумния натрий с 5 mmol/l на всеки 24 h.

– Серумният натрий да не нараства с повече от 10 mmol/l през първите 24 h и с не повече от 8 mmol/l за всеки 24 h нататък, до достигане на 130 mmol/l.

– Серумният натрий да се измери на 1-ви, 6-и и 12-и час.

– Ако серумният натрий нараства, но пациентът не се подобрява, да се потърсят други причини за симптомите.

– Ако серумният натрий прогресивно спада на фона на започнатото етиологично (патогенетично) лечение на установената подлежаща причина за хипонатриемията, лечението на пациента да продължи, както при хипонатриемия с тежка симптоматика.

Поведение при остра хипонатриемия без придружаваща умерена или тежка симптоматика:

– Проверете дали е използван същият лабораторен метод, както при предходното изследване. Проверете дали пробата е на същия пациент.

– При възможност спрете всички инфузии, лекарства, предизвикващи хипонатриемия, и други провокиращи фактори.

– Започнете диагностичния процес.

– Започнете специфично лечение според подлежащата причина.

– Ако рязкото спадане на натрия надвиши 10 mmol/l, може еднократно да се влеят 150 ml 3% хипертоничен солеви р-р i.v. (или еквивалент) за 20 min.

– Серумният натрий да се провери със същия лабораторен метод след 4 h.

Както при хипонатриемия с умерена симптоматика, и тук състоянието не е животозастрашаващо, липсата на клиника означава липса на спешност и опасността от мозъчен оток би станала актуална при прогресивен спад в серумния натрий. Съгласно принципите на физиологията и изложеното дотук, опасността от развитие на синдрома на осмотична демиелинизация при вливане на 3% солеви разтвор е пренебрежимо ниска. Това е причината тук да липсват препоръчвани цели и ограничения в скоростта при коригиране на хипонатриемията.

Поведение при хронична хипонатриемия без придружаваща умерено тежка или тежка симптоматика:

Общи мероприятия

– Ограничете вливанията, лекарствата, предизвикващи хипонатриемия, и други провокиращи фактори.

– Започнете специфично лечение според подлежащата причина.

– При лекостепенно понижен серумен натрий не се препоръчва лечение, целящо единствено покачването му. При умерена или изразена хипонатриемия коригирането ѝ да става постепенно – покачване на серумния натрий с до 10 mmol/l за първите 24 h и с по 8 mmol/l за всеки 24 h нататък. Мониториране на натрия през 6 h до стабилизиране на нивото му.

– При персистираща хипонатриемия повторете диагностичния процес и потърсете експертно мнение.

В литературата няма убедителни данни, че хроничната хипонатриемия трябва да се лекува. Повишаването на серумния натрий при липса на умерено тежка или тежка симптоматика не носи допълнителна полза за пациента. Дори в случаите на умерено тежка симптоматика данните в литературата дали да се лекува, или не, са противоречиви, като везната надделява в полза на това само да се предотврати по-нататъшен спад на серумния натрий. Що се отнася до пациентите, при които се съчетават хронична хипонатриемия и повишен екстрацелуларен обем (сърдечна недостатъчност, цироза), съветът по-скоро е хипонатриемията да не се лекува. Рискът от прекаленото обемно натоварване надделява над ползата от тази корекция. Дори при изразена хипонатриемия авторите се въздържат да дадат препоръка за лечение специално при тази група пациенти, но споделят мнението, че може би би било разумно да се предотврати по-нататъшен спад на натрия.

Хронична хипонатриемия с повишен обем на екстрацелуларните течности:

– Не се препоръчва коригиране на серумния натрий при лека и умерена хипонатриемия.

– Не се препоръчва използването на антагонисти на рецептора за АДХ (ваптани);

– Не се препоръчва използването на demeclocycline (антибиотик от групата на тетрациклините).

– Уместно е ограничение на приема на течности, за да се предотврати допълнително обемно натоварване.

Лечение при пациенти със SIAD (хронична хипонатриемия без явна симптоматика при нормоволемия):

– Средство на първи избор е ограничаването на приема на течности. Отнася се за всички степени на хипонатриемия.

– Средство на втори избор при умерена и изразена хипонатриемия е увеличаването на дневния прием на готварска сол с прибавяне на малки дози бримкови диуретици. Може да се приема и урея 0,25-0,50 g/kg на ден.

– Лечението с литиеви препарати, demeclocycline и антагонисти на рецептора за АДХ (ваптани) не се препоръчва.

Данните в литературата относно лечението при SIAD са оскъдни, но клиничният опит показва, че ограничаването на приема на течности дава резултат. Това е и средството на първи избор. Като средство на втори избор се предлага перорален прием на

урея 0,25-0,50 g/kg на ден. Авторите предлагат рецепта за приготвяне на смес, която да има по-приятен вкус от чистата урея. Фармацевтът може да приготви сашета, съдържащи урея 10 g + NaHCO3 2 g + лимонена киселина 1,5 g + захароза 200 mg. Разтваря се в 50-100 ml вода и се получава по-приятен на вкус, леко пенлив разтвор. Липсват литературни данни на какъв интервал да се проследява натриевото ниво и колко дълго да продължи лечението. Според отделни съобщения за малки групи пациенти, лекувани с урея, серумният натрий може да нарасне след 2-7 дена или след значително по-продължително лечение – 12 месеца. Комбинираното лечение с готварска сол и бримков диуретик според някои автори дава ефект след 150 дни.

Хронична хипонатриемия с намален обем на екстрацелуларните течности:

– Възстановяването на циркулаторния обем се постига с i.v. вливане на 0,9% физиологичен разтвор или кристалоиден разтвор със скорост V = 0,5-1,0 mg/kg/h. При хемодинамично нестабилни пациенти лечението да се провежда в интензивно отделение.

Хипонатриемията на фона на хипотония е честа клинична ситуация. Става дума за абсолютен дефицит едновременно на натрий и вода. Хипонатриемията е от дилуционен тип. Опасността от хиповолемичен шок и мултиорганна недостатъчност е водеща и лечението се състои във възстановяване на обема течности (рискът от бързо нарастване на серумния натрий остава на заден план – важно е да се предотврати шоковото състояние). В хода на обемното заместване е възможно диурезата значително да нарасне. Внезапното увеличаване на диурезата с > 100 ml/h е алармиращ момент, след който серумният натрий може рязко да се повиши. Обяснението е, че след възстановяване на циркулаторния обем при хиповолемия, АДХ се потиска, а екскрецията на свободна вода силно се увеличава. В тези случаи авторите препоръчват серумният натрий да се проследява през 2 часа, като диурезата и балансът на течности се следят стриктно (това не изисква задължително поставяне на уринарен катетър). Да се има предвид, че високата концентрация на хлориди в 0,9% физиологичен разтвор може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Затова инфузиите с балансирани кристалоидни разтвори все повече се предпочитат в тези клинични ситуации.

Поведение при прекалено бърза корекция на хипонатриемията:

– Ако скоростта на покачване на серумния натрий е надвишила препоръчваната, незабавно преустановете лечебните мероприятия.

– Обсъдете с експерт включването на i.v. 5% глюкозен разтвор (или друг разтвор, в който не се съдържат електролити) в количество 10 ml/kg тегло за един час. Следете диуреза и баланс на течностите.

– Възможно е прилагането на 2 μg desmopressin i.v. на интервали от 8 h (не по-често).

Логично е, че рискът от свръхкоригиране на хипонатриемията е най-актуален там, където лечението на подлежащото заболяване довежда до нарастване на капацитета на бъбреците да екскретират свободна вода, а именно (списъкът не е пълен): възстановяване на нормоволемия при хиповолемичен пациент, лечение при хипокортизолизъм, рязкото спиране на лечението с тиазидни диуретици (цитиран клиничен случай), спирането на други лекарства, причиняващи хипонатриемия, ограничаване на приема на течности при първична полидипсия (цитиран клиничен случай). При пациенти със субарахноидален кръвоизлив и хипонатриемия ограниченият прием на течности < 1000 ml на ден довежда до 50% по-висок риск от последващ мозъчен инсулт (80% срещу 33% от пациентите). Проучването е ретроспективно, включва само 44 участници и е твърде специфично, за да бъдат направени генерални изводи. След рязко спиране на лечение с тиазидни диуретици и след ограничаване на приема на течности при полидипсия има единични съобщения за синдром на осмотичната демиелинизация.

Завършващ коментар

Независимо че авторите умишлено избягват термина „безсимптомна" хипонатриемия, в представените препоръки става ясно, че явната клинична изява предопределя начина, по който да продължи лечението. То е коренно различно при липса на симптоматика и при тежка симптоматика. В преобладаващата част от случаите хипонатриемията е хронична, безсимптомна и не изисква спешни лечебни мерки.

М. Ванкова