

R. Kettritz^{1,2} ■ F. C. Luft²

A víz- és elektrolitháztartás zavarai

Kommentár: Prof. dr. Radó János

Minden orvos, aki a klinikumban dolgozik, találkozik a víz-, az elektrolit- és a sav-bázis-háztartás zavaival. Ezeknek az állapotoknak a felismerése, kóreltani alapjaik meghatározása és a megfelelő kezelés megtervezése bonyolult feladat. Ezen a szakterületen az informatív, gondosan feldolgozott esetiismertetések a leghasznosabbak, a véletlen besorolásos kontrollcsoportos vizsgálatok ritkaságnak számítanak.

KULCSSZAVAK: HIPERKALÉMIA, HIPOKALÉMIA, HIPONATRÉMIA, OZMOLARITÁS, OZMOTIKUS DEMIELINIZÁCIÓS SZINDRÓMA, SZOMJÚSÁGÉRZÉS, VAPTÁNOK, VAZOPRESSZIN-RECEPTOROK, VÍZFELVÉTEL SZABÁLYOZÁSA, VÍZHÁZTARTÁS

V₂-antagonisták és az elektrolitmentes víz renális kiválasztása

Az ozmolaritási zavarok az effektív ozmolaritás és a teljes testvíztartalom aránytalansága miatt alakulnak ki. Ebből következik, hogy hiponatrémiában testvízfelesleg áll fenn a nátrium és a kálium effektív ozmolaritásához képest. Ez a tény független attól, hogy hipovolémiás, euvolémiás vagy hipervolémiás hiponatrémiáról van-e szó. A térfogathiányos hiponatrémiás betegek kivételével a tüneti terápia a vízfelvétel csökkentésére és a renális (elektrolitmentes) vízkiválasztás növelésére irányul. Az utóbbi években egy új gyógyszer csoportot vezettek be a klinikai gyakorlatba, amelynek tagjai célzottan a vazopresszin-2 (V₂) receptort blokkolják. Mivel ezek az ún. vaptánok szelektíven serkentik a vízkiválasztást, akvaretikumoknak is nevezik őket. A szájon át adható tolvaptan két véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálatban is hatásosnak bizonyult a szérumban nátriumszintjének



ILLUSZTRÁCIÓ: PROFIMEDIA-RED DOT

emelésében hiponatrémiával járó nem megfelelő ADH-elválasztási szindrómában (SIADH), valamint szív- és májelégtelenségben is.⁸

A követéses SALTWATER vizsgálatban a korábbi SALT-1 és SALT-2 vizsgálat 111 betegét nyílt elrendezésben, összesen 701 napig figyelték meg mindennapi körülmények között.¹ A betegek 85%-a hiponatrémiás volt a vizsgálat kezdetén. A tolvaptan átlagos napi dózisa 30 mg volt. A vizsgálat kezdetén a szérumban nátriumszintjét 130,8±4,4 mmol/l-nek találták (114 és

141 mmol/l közti értékeket mértek). Öt beteg szérumban nátriumszintje kezdetben óránként 1 mmol-nál gyorsabban emelkedett, és az egyik beteg kezelését meg is szakították. A következő több mint 4 évben a szérumban átlagos nátriumszintje a referenciatartományon belül maradt, ami azt mutatja, hogy a gyógyszer hatása nem csökkent. Az SIADH-hoz és a szívelégtelenséghez képest májcirrózisban valamivel kevésbé volt hatásos ez a kezelés. A tolvaptan leggyakoribb potenciális mellékhatása a pollakisúria és a szomjúságérzés mintegy 10-10%-os fokozódása volt.

A V₂-receptor-blokkolókkal kapcsolatos biztató eredmények új alkalmazási területeket nyitottak meg. Egy nemrég publikált véletlen besorolásos, kettős vak vizsgálat, amelyben 118 szívelégtelenségben szenvedő, hiponatrémiás beteg vett részt, megerősítette a vaptánok hatásosságát, amit az EVEREST vizsgálatban már bizonyítottak a tolvaptan esetében.⁵ A DILIPO (DILutIonal hyPONatremia) vizsgálatban napi 50 mg satavaptan kevesebb mint 3 nap alatt sikerrel korigálta a hiponatrémiát, ám a betegek 14,3%-ának nátriumszintje túl gyorsan, 24 órán belül több mint 12 mmol/l-rel emelkedett. Azt azonban még egyik vizsgálat sem igazolta, hogy a kezelés hatására a szívelégtelenségben szenvedő betegek halálozása csökkenne vagy kórházi tartózkodása lerövidülne.

A hiponatrémia kezelése tagadhatatlanul a túl gyors korrekció kockázatával és ezáltal az ozmotikus demielinizációs szindróma (ODS) veszélyével

¹CHARITÉ, VIRCHOW KLINIKÁK, Nefrológia és belgyógyászati intenzív terápia, Berlin, ²CAMPUS BUCH, Kísérletes és Klinikai Kutatási Központ (ECRC), Berlin

jár. Az életveszélyes szövődménytől való félelem azonban nem vezet-het oda, hogy a betegeket vonakodva vagy egyáltalán nem kezeljük. Retrospektív elemzések eredményeiből arra lehet következtetni, hogy a szérum nátriumszintjének túl gyors növekedésekor desmopressin oldatot (DDAVP) lehet adni. Hatból öt olyan esetben, amikor 24 óra után már elérték a kívánt maximális 12 mmol/l emelkedést, DDAVP-vel sikerült megakadályozni a 18 mmol/l-es felső határ 48 órán belüli átlépését.⁷ További 14 betegnek, akinek a nátriumszintje kezdetben gyorsan emelkedett, profilaktikusan adták a DDAVP-t annak érdekében, hogy megelőzzék az említett felső határ 24, illetve 48 óra utáni elérését. Érdekes állatkísérletes adatok az ODS-sel kapcsolatban a mikroglia sejtek aktiválódását gátló minociklin profilaktikus használata mellett szólnak.⁹

Érdekes módon nemrég benignus prosztata-hiperpláziás betegeket kezeltek desmopressinnel az éjszakai vizeletmennyiség csökkentésére. Egy véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat kimutatta, hogy a lefekvés előtt adott 0,1 mg desmopressin szignifikánsan csökkenti az éjszakai diurézist, és az első alvási periódust

Klinikai jelentőség

A hiponatrémia számos klinikai tünettel és fokozott halálozással jár. A V_2 receptorokat blokkoló tolvaptan hosszú távon hatásos a szérum nátriumszintjének normalizálásában. A nátriumszint emelkedése az első 24 órában 12 mmol/l alatt, az első 48 órában 18 mmol/l alatt legyen. A túl gyors korrekció ozmotikus demielinizációs szindrómát okozhat. DDAVP és elektrolitmentes víz segítségével megelőzhető ez az állapot. A jövőben prosztata-hiperpláziás betegeknél is találkozhatunk a desmopressin hatásaival.

szignifikánsan, 2 órával meghosszabbítja.¹¹ A betegek kb. 20%-a lett hiponatrémiás e kis dózisu kezelés során, hasonlóan a placebo csoportban talált gyakorisághoz.

A szomjúságérzést és a vízfelvételt centrális receptorok szabályozzák

A vízháztartás a renális vízkiválasztás mellett a vízfelvétellel is szabályozható. Sok idősebb beteg elveszíti a szomjúságérzését és így a késztetését arra, hogy igyon, egyes pszichiátriai betegek viszont polidipsziássá válhatnak. A következmény a szérum ozmolaritásának zavara. De hogyan méri az emberi szervezet a szérum nátriumkoncentrációját és a szérum ozmolaritását? A hipotalamuszban található szenzorok közül egy újabb tanulmány a „transziens receptorpotenciál csatorna V_4 ” ($TRPV_4$) szerepét írta le. Ez a csatorna méri a szérum nátriumkoncentrációját, és szabályozza a hipofízis ADH-elválasztását. Kiderült, hogy a $TRPV_4$ génben van egy olyan egynukleotid-polimorfizmus (SNP), amely prolin-szerin aminosavcserét okoz,¹⁰ s amely szignifikánsan felülreprezentált volt a legalacsonyabb szérumnátriumszinttel jellemezhető idősebb betegeknél. Az SNP^{P-S} allél jelenlétében a $TRPV_4$ csatornák sejtenyészetben döntően negatív hatást fejtettek ki. Ez megzavarta a hipotóniás környezetre vagy intracelluláris lipid hírvivőre adott válaszreakciót.

A szérum nátriumszintjét detektáló másik receptor az Na_x csatorna, amely a hipofízis hátsó lebenyében és a három agyi cirkumventrikuláris szervben található. A vízfelvétellel betöltött szerepét eregekben már ki-

Klinikai jelentőség

A hiányzó vagy fokozott szomjúságérzés a hiper-, illetve a hiponatrémia gyakori oka, különösen idős emberek és pszichiátriai betegek esetében. A szomjúságérzést különféle csatornák szabályozzák az agyban. A szomjúságérzés szabályozásának megértése közvetlen klinikai jelentőséggel bír, és hosszú távon új terápiák kifejlesztéséhez vezethet.

mutatták. Nemrég egy 6 éves euvo-lémiás gyermekről számoltak be, akinek 199 mmol/l-es hipernatrémiája volt.⁴ Ennek a kislánynak az extrém hiperozmolaritás ellenére nem volt szomjúságérzése, mégpedig azért nem, mert hasi ganglioneurómája Na_x csatornát termelt és antitestképződést váltott ki. A szerzők sejtenyészetben és állatkísérletben kimutatták, hogy ezek az ellenanyagok felismerik az agyi Na_x csatornákat, és gátolják a működésüket. A befecskendezett antitest hatására az eregek alig ittak vizet, és kifejezetten hipernatrémiások lettek.

A kálium jelentősége a membránpotenciál és az ozmolaritás fenntartásában

A káliumháztartás zavarai különösen a beszűkült vesefunkciójú betegek között gyakoriak. Egy krónikus veseelégtelenségben (3–5. stádium, átlagos becsült GFR: 25 ml/perc) szenvedő ambuláns betegeken végzett vizsgálatban azt találták, hogy kb. 25%-os arányban 2 éven belül a káliumháztartás zavara alakult ki.⁶ A hipokalémia (kb. 15%) gyakoribb volt, mint a hiperkalémia (8%). A vizsgálat fontos eredménye volt, hogy a 4,0 mmol/l alatti szérumkáliumszint, ami a mindennapi klinikai gyakorlatban nem számít jelentősnek, szignifikánsan növelte

Az Edelman-képlet azt írja le, hogyan függ össze a szérumból a nátriumkoncentrációja a kicserélhető nátrium (Na_E) és kálium (K_E) összegével, valamint a teljes testvíz tartalommal:

$$\text{Szérumból Na} \approx \frac{Na_E + K_E}{\text{összes } H_2O}$$

Az elektrolitmentes víz clearance-e (Cl) a következő képlet alapján számítható ki a percnként termelődő vizelet térfogatából (V), a Na és K vizeletkoncentrációjából (U_{Na} , U_K), valamint a Na plazmakoncentrációjából (P_{Na}):

$$Cl_{H_2O(e)} = V \left(1 - \frac{U_{Na} + U_K}{P_{Na}} \right)$$

1 liter infúziós oldat hatása a szérumból a nátriumszintjének várható emelkedésére a következő képletekkel számítható ki:

$$\Delta Na = \frac{\text{Infundált Na} - \text{Szérumból Na/Teljes testvíz (l)} + 1 \text{ (l)}}{\Delta Na = (\text{Infundált Na} + \text{Infundált K}) - \text{Szérumból Na/Teljes testvíz (l)} + 1 \text{ (l)}}$$

a halálozás kockázatát. Ezzel szemben az 5,5 és 6 mmol/l közötti tartományban – ahol gyakran kerül sor klinikai beavatkozásra – nem nőtt a mortalitás. Lehetséges, hogy krónikus veseelégtelenségben adaptációs mechanizmusok alakulnak ki az enyhén emelkedett káliumszinttel szemben. Emellett szól egy másik elemzés, amelybe több mint 254 000 beteget vontak be. Bár ebben a hospitalizált betegcsoportban a hiperkalémia növelte a halálozás kockázatát, a kockázat annál kisebb volt, minél előrehaladottabb stádiumú volt a veseelégtelenség.³

A klinikusok többsége tisztában van a káliumnak a membránpotenciál fenntartásában betöltött elektrofiziológiai szerepével és az ezzel összefüggő veszélyekkel. Nem ennyire világos, de klinikai szempontból legalább ilyen fontos a kálium ozmoregulációs szerepe. Nemrég számoltak be egy betegről, akinél tiazid diuretikum szedése alatt hiponatrémia (96 mmol/l) alakult ki.² A betegnek egyszersmind hipokalémiája (1,6 mmol/l) és metabolikus alkalózis is volt. Az állapot

tot krónikusnak értékelték, és tudatosan abbahagyták a nátrium adását. A tiazidot leállították, a vízbevitelt korlátozták, és 430 mmol KCl-t adtak a betegnek. Ennek hatására a szérumból a nátriumkoncentrációja 24 órán belül kb. 20 mmol/l-rel emelkedett. Nyolc nappal később ODS alakult ki centrális pontin mielinolízissel és locked-in szindrómával.

Ez a kórlefolyás arra hívja fel a figyelmünket, hogy az Edelman-képlet (1. ábra) szerint a szérumból a nátriumkoncentrációja nemcsak a nátrium és a víz függvénye, hanem az effektív ozmolaritás határozza meg, azaz

Klinikai jelentőség

Krónikus veseelégtelenségben gyakoribb a hipokalémia, mint a hiperkalémia. A 4,0 mmol alatti káliumszint szignifikánsan növeli a mortalitást. A hiperkalémia is életveszélyes, de úgy tűnik, veseelégtelenségben bizonyos adaptációs mechanizmusokat vált ki. A kálium részt vesz az ozmolaritás szabályozásában, és a káliumpótlás a szérumból a nátriumszintjének emelkedéséhez vezet. Ezt a hatást figyelembe kell venni, ha hiponatrémias betegnek káliumot adunk.

1. ábra. Az Edelman-képlet (fent), az elektrolitmentes víz clearance-ének kiszámítására szolgáló képletek (középen), valamint a nátriumszint infúzió után várható emelkedésének kiszámítása (lent)

Hol tartunk 2011-ben?

• **V_2 -antagonisták és elektrolitmentes víz renális kiválasztása.** A V_2 -blokkolók szelektíven fokozzák az elektrolitmentes víz renális clearance-ét, és hosszú távon adhatók különböző okok miatt hiponatrémias betegeknek. A túl gyors korrekciót fel kell ismerni, és desmopressinnel (DDAVP), vízbevitellel kezelni kell.

• **A szomjúságérzést és a vízfelvételt centrális receptorok szabályozzák.**

A szomjúságérzés szabályozásának agyi folyamata időseknél és pszichiátriai betegeknél gyakran zavart szenved. Két csatornát mutattak ki, amelyek ozmolaritást érzékelő szenzorokként működnek.

• **A kálium fontos a membránpotenciál és a szérumbozomolaritás fenntartásában.**

A káliumnak fontos szerepe van a membránpotenciál fenntartásában, és a káliumháztartás zavarai növelik a mortalitást. A veseelégtelenség, úgy tűnik, olyan adaptációs mechanizmusokat vált ki, amelyek hiperkalémia esetén csökkentik a halálozási kockázatot. A kálium ezenkívül befolyásolja az ozmolaritást, ami hiponatrémiában közvetlen klinikai következményekkel jár.

a nátrium- és a káliumtartalom összege, illetve ennek a testvízhez való viszonya. Ebből következik, hogy a káliumvesztés, illetve a káliumpótlás közvetlenül befolyásolja a szérumból a nátriumszintjét. A leírt eset világosan szemlélteti ezeket a tényeket és a következményeket. A beteg nem kapott nátriumot, de a káliumpótlás önmagában a szérumból a nátriumszintjének növekedéséhez vezetett. Ilyen akut állapotban elengedhetetlenül

fontos az elektrolitmentes víz renális clearance-ének többszöri kiszámítása és a beillesztése a terápiás tervbe (1. ábra). A tiazid leállítása után pozitív érték várható, ami elősegíti a szérum nátriumszintjének növekedését. A túl gyors korrekció problémájával és a rendelkezésre álló kezelési lehetőségekkel már foglalkoztunk. A terápiás hatások jobban megbecsülhetők a nátrium- és káliumpótlást is magába foglaló képlettel.

STÖRUNGEN DES WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALTS • VOL 136 / NO 48 / 2011 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Levelezési cím: kettritz@charite.de

Irodalom:

1. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705–712
2. Berl T, Rastegar A. A patient with severe hyponatremia and hypokalemia: osmotic demyelination following potassium repletion. *Am J Kidney Dis* 2010;55:742–748
3. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009;169:1156–1162
4. Hiyama TY, Matsuda S, Fujikawa A, et al. Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hyponatremia. *Neuron* 2010;66:508–522
5. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319–1331
6. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:762–769
7. Perianayagam A, Sterns RH, Silver SM, et al. DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:331–336
8. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099–2112
9. Suzuki H, Sugimura Y, Iwama S, et al. Minocycline prevents osmotic demyelination syndrome by inhibiting the activation of microglia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2090–2098
10. Tian W, Fu Y, Garcia-Elias A, et al. A loss-of-function nonsynonymous polymorphism in the osmoregulatory TRPV4 gene is associated with human hyponatremia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:14034–14039
11. Wang CJ, Lin YN, Huang SW, et al. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2011;185:219–223

Kommentár

A víz- és elektrolitháztartás zavarai

Mai orvostudományunkat a „bizonyítékon alapuló orvoslás” uralja. A gyakorló orvos azonban általában nem egy „kritériumhalmazal” találkozik, hanem az olykor sokféle betegségben szenvedő beteggel, és a kezelési szabályok megállapítása nem könnyű. Hangsúlyozzák a szerzők, hogy a víz- és elektrolit-háztartás zavarainak szakterületén a gondosan feldolgozott esetismertetések a leghasznosabbak,¹⁻⁷ a véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálatok ritkaságnak számítanak.

V₂-antagonisták és az elektrolitmentes víz renális kiválasztása

Hiponatrémiában testvízfelesleg áll fenn, ezért a terápia a vízfelvétel csökkentésére és a renális (elektrolitmentes) vízkiválasztás növelésére irányul. Utóbbi célból új gyógyszer-csoportot vezettek be a klinikai orvostudományba: az aquaretikumként szolgáló „vaptánokat” (tolvaptan, satavaptan stb.), melyek a vazopresszin-2 (V₂) receptorokat blokkolják a vesetubulusokban.

A vaptánok klinikofarmakológiájának kidolgozásában hazai kutatók is részt vettek.⁸ A gyógyszerek hatásosnak bizonyultak a hiponatrémia megszüntetésében, a „nem megfelelő antidiuretikus hormon” szindrómában (SIADH), valamint szív- és májelégtelenségben. Nagyon fontos, hogy tartós alkalmazás során sem csökken a hatásuk. Kár, hogy egyetlen jelentős mellékhatásuk, a szomjazás fokozódása vízmérgezett betegek esetében igencsak hátrányos.

A hiponatrémia kezelése nem teljesen veszélytelen. Erre már akkor is felfigyeltek, amikor még az ún. klasz-

szikus módszerekkel (szomjaztatással és izotóniás vagy hipertóniás sóoldat infúziójával) kezelték ezt a rendellenességet. Az is baj volt, ha túl gyorsan korrigálódott az elektrolitzavar, vagy éppen túlkorrekció lépett fel. Az erélyes kezelés megakadályozta ugyan, hogy a beteg vízintoxikációban haljon meg, de előidézett egy másik, nem kevésbé veszé-



Prof. dr. Radó János
Virányosi Klinika, Budapest

lyes szövődményt. Sok, látszólag „jól kezelt” beteg később pontin és extrapontin mielinolízis miatt vesztette életét.

Az „ozmotikus demielinizációs szindróma” (ODS) a hiponatrémia kezelésének rettegett szövődményévé vált. Ezt a tünetcsoportot előidézheti a hiponatrémia túl gyors korrekciója, a túlkorrekciója, sőt a hiponatrémiával nemritkán társuló káliumvesztést enyhítő káliumadagolás is. A káliumvesztesség vizeletkoncentrációt rontó tubuláris működészavart okozó hatásának káliumadagolással való felfüggesztése is a túlkorrekció irányába löki a folyadéktereket. Érthető, hogy korunk egyik legnagyobb terápiás dilemmája a hiponatrémia kezelése. A közelmúltban is átértük ezt egy idős, hipokalémiával is járó hiponatrémiában szenvedő betegünk kezelésekor. „A 87 éves, leromlott, káliumvesztésben is szen-

vedő nőbetegben egy kánikulai időszakban klinikai vízintoxikációval járó hiponatrémia fejlődött ki a magas vérnyomás rendezésére használt tiazid diuretikum (chlorthalidon) krónikus alkalmazása folyamán. A klinikai képen kívül a diagnózist a nagyon súlyos hiponatrémia alapozta meg, és a plazma viszonylag magas vizeletozmolalítás mellett mért igen alacsony ozmolalítása támasztotta alá.” A hiponatrémia az ajánlások szerinti kezelés ellenére „túlkorrigálódott”, és végzetes hipernatrémiába ment át. Amíg a hipoozmolalítás fennállt, a beteg izotóniás só infúziókat kapott (káliumpótlással), majd amikor hiperozmolalítás lépett fel, hipotóniás infúziókkal kezeltük.⁶ Az ábrán jól láthatók ezek a változások.

A „túlkorrekció” lehetőségével többen foglalkoznak a szakirodalomban.^{9,10} Vannak, akik inkább a túlkorrekciónak tulajdonítanak jelentőséget az agyi károsodások létrejöttében, mint a túl gyors korrekciónak, amely azonban a 130 mmol/l-es szérumnátriumszintet nem lépi túl.

A hiponatrémia korrekciójának túlzott sebessége mint probléma a vaptánok használatával kapcsolatban is felmerült. Az itt kommentált cikkben idézik a szerzők a SALTWATER vizsgálat 111 esetéből azt az ötöt, amelyben a szérumnátriumszint óránként 1 mmolnál gyorsabban emelkedett tolvaptan alkalmazása után, és az egyik beteg kezelését meg is szakították. Egy másik tanulmányban (DILIPO), ahol satavaptant adtak, a betegek 14,3%-ának szérumnátriumszintje túl gyorsan, 24 órán belül több mint 12 mmol/l-rel emelkedett.

Ha „túlkorrekció” következik be, ezt hipotóniás folyadékkal lehet korrigálni. Újabban megállapították, hogy desmopressinnel is elérhető ugyanaz. A hosszú hatású desmopressin

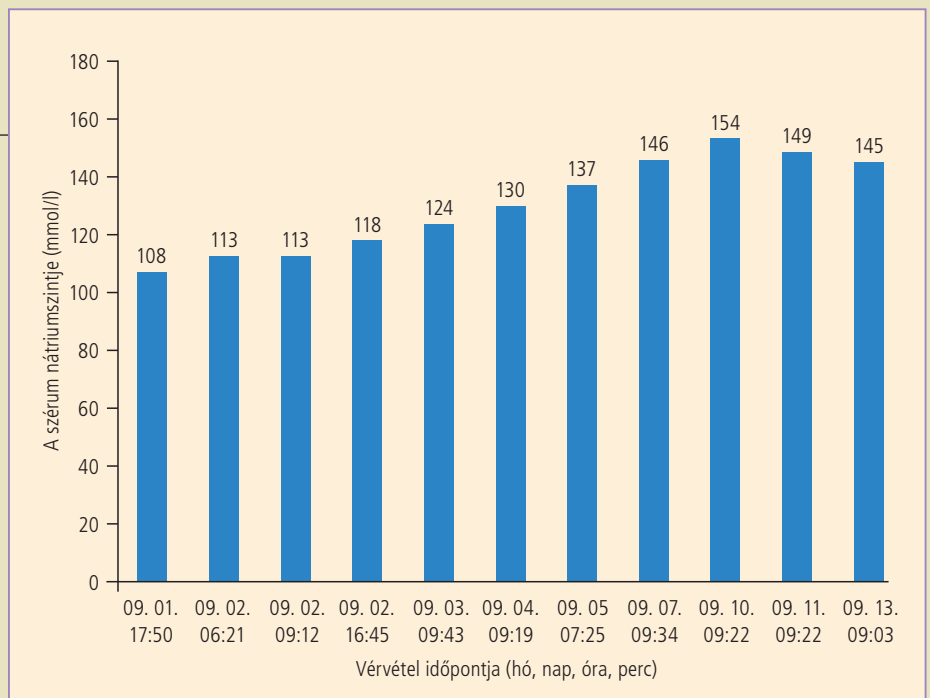
Ábra. A szérumban a nátriumszint alakulása hipokalémiával is járó hiponatrémiában szenvedő idős beteg kezelése során (részletek a szövegben)

vízintoxikáció lehetőségét magában rejtő klinikai hatásának ismeretében^{7,11} nem meglepő, hogy ez a gyógyszer is okozhat agyi károsodásokat,¹² ezért nagyon is kétélű fegyver ennek a készítménynek az alkalmazása a „túlkorrekciónak” helyreállítására.

A nemzetközi szakirodalom¹³ is idézi a desmopressin klinikai farmakológiájára vonatkozó saját vizsgálatainkat.¹⁴⁻¹⁶

Ezek részleteiről nincs módunkban e helyütt beszámolni. Összefoglalólag idézzük az alábbiakat. „A természetes arginin és lizin vazopresszin hormonok molekulájának szerkezeti változtatásaival a szintetikus analógok hosszú sorát állították elő, így számos csökkent vazopresszor aktivitású, megnövekedett antidiuretikus képességű és hosszú hatástartamú vegyülettel rendelkezünk. Az egyik előállított analóg, a desmopressin (1-deamino-8-D-arginin-vazopresszin, dDAVP) antidiuretikus és vazopresszor tulajdonságainak aránya különösen kedvező. A desmopressin a természetes vazopresszineknél jóval hatékonyabb, rendkívül hosszú hatástartamú, könnyen és pontosan adagolható, az orrnyálkahártyáról jól és megbízhatóan felszívódó vegyület, azzal a kiemelkedő előnnyel, hogy nincs vazopresszor és simaizom mellékhatása.”¹⁷

Az itt kommentált cikkben a szerzők idézik, hogy vaptán adása után hatból öt olyan esetben, amikor 24 óra után már elérték a kívánt maximális 12 mmol/l-es emelkedést, desmopressinnel sikerült megakadályozni a 18 mmol/l-es felső határ 48 órán belüli átlépését. További 14 beteg-



nek, akinek a nátriumszintje kezdetben gyorsan emelkedett, profilaktikusan adták a desmopressint annak érdekében, hogy megelőzzék az említett felső határ 24, illetve 48 óra utáni elérését. További lehetőség (állatkísérletek alapján) a „túlkorrekciónak” által kiváltott ODS elhárítására egy tetraciklin-származék (minocyclin) adása. Ettől a mikrogliá sejtaktiválásának elmaradása várható, ami feltartóztathatja a demielinizációt bekövetkeztét.

A vízintoxikáció felismerése

Az eddigiekben a hiponatrémia aquaretikumokkal való kezeléséről, a „túlkorrekció” következményeiről és annak desmopressinnel és minocyclinnel való elhárításáról volt szó. A klinikai tünetekben is megnyilvánuló hiponatrémia, azaz a vízintoxikáció felismeréséről még nem beszéltünk. Pedig igazi kihívás felismerni a vízmérgezést a zavartan viselkedő „neurológiai beteg” rendellenes állapotának hátterében. Idejében kell elvégezni a szérumban a nátriumszintjének és ozmolalitásának, va-

lamint a vizeletozmolalitásnak a mérését, akár nappal, akár éjjel, hogy az elektrolitzavart és annak hátterében a vízmérgezést diagnosztizálni tudjuk. Tragikus iatrogén ártalom következhet be, ha – a vízmérgezés fel nem ismerése esetén – a zavart tudatállapotú beteget rutinszerűen infúziós folyadékbevitellel kezeljük. A vízmérgezéses kórképek viszonylagos gyakoriságára és a diagnózishoz szükséges laboratóriumi eljárás, az ozmometria (a halhatatlan felfedező, Korányi Sándor által használt fagyáspont-csökkenéses módszer gépesített eljárása) mellőzésének veszélyeire ismételtelen rámutattunk.¹⁸

A vízmérgezés régebben irodalmi ritkaságnak számított, de ma már nem az. Vízintoxikációt magunk is észleltünk számos különböző beteg esetében, így infúziók után, bronhoscárcinóma jelenlétében, dDAVP-kezelés során, koponyatrauma esetében, klórtalidonkezelés alatt, pszichotrop gyógyszerek alkalmazását követően, koponyaalapianeurizmában, valamint aspergillózissal szövődött tüdőtuberkuló-

zisban.^{17,18} Hazánkban egyre többen foglalkoznak a kérdéssel.^{4–8,16–18}

Kommentárunkban foglalkoznunk kell azzal, hogy benignus prosztata-hiperpláziás betegeket kezeltek desmopressinnel az éjszakai vizeletmennyiség csökkentésére. Egy véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat kimutatta, hogy a lefekvés előtt adott 0,1 mg desmopressin szignifikánsan csökkenti az éjszakai diurézist, és az első alvási periódust szignifikánsan, 2 órával meghosszabbítja. Erős a gyanúnk, hogy ez a próbálkozás is a desmopressinnel kezelt enuresis nocturna sorsára fog jutni. Sok év alatt ugyanis az utóbbi (kezdetben szintén sikeresnek látszó) próbálkozás oly gyakran okozott vízmérgezést, hogy ma már a legtöbb mértékadó szakértő kerüli az eljárást.¹

Újabb tanulmányok egy vazopresszinhatás nélkül is kifejlődő, akár az életet is fenyegető hiponatrémia kórélettani mechanizmusát tárgyalják.¹⁹ Mivel ez a kórkép a tiáziddal kezelt hipertóniás betegek között fordul elő leginkább, a populáció nagyságánál fogva sokakat érint. A desmopressinnek ilyen körülmények között is lehet szerepe a „túlkezelés elhárításában”, ezért vettük be ezt a lehetőséget is kommentárunkba.

A szomjúságérzés és a vízfelvétel centrális szabályozása

Az elmúlt években olyan felfedezések történtek, amelyek mélyebb bepillantást adtak a szisztémás ozmoreguláció folyamatába. Így újabb proteinek azonosítottak az agyban, amelyek (leginkább a hypothalamusban) „szenzorként” működnek – azaz mérik a szérum ozmolalitását és/vagy nátriumszintjét, és ezáltal fontos szerepet játszanak a vízháztartás szabályozásában. Ilyen pl. az ún. TRPV₄ fehérje („transziens receptorpotenciál

kationsatorna V₄”), egy kalciumra permeabilis, nem szelektív kationsatorna, amely a vazopresszin termelését gátolja. Ennek a csatornának egy funkcióvesztő mutációja viszont egyes pszichiátriai betegek esetében polidipsziához és hiponatrémiához vezet.

A szérum nátriumszintjét mérő másik csatorna, az NaX csatorna vízfelvételeben betöltött szerepét már kimutatták. Egy 6 éves kislány 199 mmol/l-es hipernatrémiaja ellenére nem érzett szomjúságot, mert hasi ganglioneurómája NaX csatornát termelt és antitestképződést váltott ki, így a vazopresszin-képződés „autoimmun” gátlás alatt állt. A szerzők sejtenyészetben és állatkísérletben kimutatták, hogy ezek az ellenanyagok felismerik az agyi NaX csatornákat, és gátolják a működésüket.

A kálium jelentősége a membránpotenciál és az ozmolaritás fenntartásában

A káliumnak szerepe van a membránpotenciál fenntartásában, és a káliumháztartás zavarai növelik a mortalitást. Az *Orvostovábbképző Szemle*ben jelent már meg közlemény és kommentár a hiperkalémia jelentőségéről.²⁰ A kálium befolyásolja az ozmolaritást is, a hiány a hiponatrémia kedvez, és közvetlen klinikai következményekkel jár. A tiázid hiponatrémia káliumpótlással való kezelése olykor a szérum nátriumszintjének kiszámíthatatlan emelkedésével jár, és a túl gyors korrekció elhárításához esetleg desmopressin alkalmazására lehet szükség, amivel kommentárunk elején foglalkoztunk.

Levelezési cím: janosrado@t-online.hu

Irodalom:

1. Radó J. Vízintoxicatio. In: Haris Á, Radó J. A víz- és elektrolit-háztartás zavarai. Medicina, Budapest, 2008, oldalszámot kérnénk szépen
2. Rado JP. Water intoxication during carbamazepine treatment. *British Medical Journal* 1973;3:479
3. Radó J, Csányi P. Diuretikum által indukált hyponatraemia okozta vízintoxicáció. *Orv Hetil* 1989;130:25–26

4. Kiss I, Finta PE. A hyponatraemia okozta tünetegyüttes sokfélesége. *Casus Medicinales (Kór-Történetek)*, 2010;9, http://casusmedicinalis.hu/ehirlevel/009/casus_009v1_1.html
5. Haris Á, Demeter P, Tóth I, Polner K. Comatosus állapothoz vezető súlyos hyponatraemia „félreértett” kolonozkópiás előkészítés kapcsán. *Orv Hetil* 2010;151:828–831
6. Radó J, Kovács A. Diuretikum által okozott vízmérgezés. *Hypertonia és Nephrologia* 2011;15(2):81–85
7. Molnár Z, Farkas V, Nemes L, Reusz GyS, Szabó AJ. Hyponatraemic seizures resulting from inadequate post-operative fluid intake following a single dose of desmopressin. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2265–2267
8. Soupart A, Alföldi S, et al. Successful Long-Term Treatment of Hyponatremia in Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion with Satavaptan (SR121463B), an Orally Active Nonpeptide Vasopressin V₂-Receptor Antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1154–1160
9. Kamel KS, Halperin ML. Managing Overly Rapid Correction of Chronic Hyponatremia: An Ounce of Prevention or a Pound of Cure? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2015–2016, doi: 10.1681/ASN.2010101062
10. Sterns RH, Hix JK, Silver ST. Treatment of hyponatremia. *Curr Opin in Nephrology & Hypertension (Molecular cell biology and physiology of solute transport)* 2010;19(5):493–498, doi: 10.1097/MNH.0b013e32833bfa64
11. Radó J, Pató É. Schwartz-Bartter-szindróma hosszú DDAVP kezelés után diabetes insipidusos betegen. *Orv Hetil* 1983;124:1323–1326
12. Ayus JC, Arief AI. Therapy of dDAVP-associated hyponatremia can lead to permanent brain damage. *J Am Soc Nephrol* 2002;13, PUB002
13. Cobb WE. Management of neurogenic diabetes insipidus with dDAVP and other agents. In: Reichlin S, ed. *The neurohypophysis. Physiological and clinical aspects.* Plenum Medical Book Company, New-York, London, 139–163
14. Rado JP, Marosi J, Fischer J, Tako J, Kiss N. Relationship between the dose of 1-deamino-8-d-arginine vasopressin (dDAVP) and the antidiuretic response in man. *Endokrinologie* 1975;66:184–195
15. Rado JP, Marosi J, Fischer J. Comparison of the antidiuretic effects of single intravenous and intranasal doses of DDAVP in diabetes insipidus. *Pharmacology* 1977;15:40–45
16. Radó J. Humán farmakológiai kutatásaink desmopressinnel és más készítményekkel neurohypophyseális és nephrogen diabetes insipidusban: I. Neurohypophyseális diabetes insipidus és II. Nephrogen diabetes insipidus. *Hypertonia és Nephrologia* 2007;11:181–198, 244–256
17. Radó J. Az emberi vízháztartás. *Magyar Tudomány* 2012;11:1140–1147
18. Radó J. A fagyásponcsökkenéstől az ozmolalitásig. A 2004-es Korányi Sándor Emlékelőadás alapján. *Hypertonia és Nephrologia* 2005;9:4–13
19. Kamel KS, Halperin ML. The importance of distal delivery of filtrate and residual water permeability in the pathophysiology of hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:872–875
20. Radó J. Hyperkalaemia. *Kommentár.Orvostov Szle* 2007;14(1):93–95