

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

# A hyponatraemia diagnosztikájának és kezelésének gyakorlati útmutatója

### Bevezetés és módszertan

A hyponatraemia a klinikai gyakorlatban a leggyakrabban előforduló folyadék- és elektrolitzavarral járó kórkép. Definíció szerint hyponatraemiáról beszélünk, ha a szérumnátrium-koncentráció  $\leq 135$  mmol/l, ami a sürgősséggel történő kórházi felvételek 15–20%-ának hátterében kimutatható, és a kritikus állapotú betegek 20%-ában igazolható. A hyponatraemia az igen enyhétől a súlyos, és akár az életet is veszélyeztető klinikai tünetek széles skáláját okozhatja, emellett a mortalitási, morbiditási kockázat és a kórházi tartózkodás időtartamának növekedését eredményezi a betegségek széles spektrumával jelentkező betegek körében. Dacára a fentieknek, ellátása továbbra is problematikus. A legkülönbözőbb kórképekben kialakuló hyponatraemia gyakori előfordulása, és az, hogy a hyponatraemia kezelését végző klinikusok szakmai háttere igen változatos, magyarázza, hogy a hyponatraemia diagnosztikájának és kezelésének egymástól eltérő intézményi és szakmaspecifikus megközelítéseivel találkozhatunk.

A European Renal Best Practice (ERBP) által képviselt Európai Intenzív Terápiás Társaság (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM), az Európai Endokrinológiai Társaság (European Society of Endocrinology, ESE) és az Európai Vese Társaság, Európai Dialízis és Transzplantációs Társaság (European Renal Association, European Dialysis és Transplant Association, ERA-EDTA) a körülmények szem előtt tartásával dolgozta ki a hyponatraemia diagnosztikus megközelítését és terápiás lehetőségeit tartalmazó klinikai szakmai irányelvet mint a három társaság közös állásfoglalását. A szigorú módszertani és szakmai megközelítésen túlmenően az útmutatásban a betegorientált klinikai eredményekre kívántunk összpontosítani úgy, hogy az a mindennapi orvosi gyakorlatban hasznos és jól alkalmazható legyen. Ez a dokumentum, mely a „Hyponatraemia diagnosztikájának és kezelésének gyakorlati irányelve” („Clinical Practice Guideline on Diagnosis and Treatment of Hyponatraemia”) magyarra fordított tömör változata, a hyponatraemia diagnózisára és terápiájára vonatkozó ajánlásokat tartalmazza. Az összeférhetetlenségeket, a célkitűzéseket és az alkalmazási területet, az irányelv kidolgozásának menetét és a hyponatraemia patomechanizmusát illetően utalunk a szakmai irányelv teljes verziójára, mely ingyenesen hozzáférhető az alábbi weboldalon ([http://ndt.oxfordjournals.org/content/29/suppl\\_2/i1.full.pdf+html](http://ndt.oxfordjournals.org/content/29/suppl_2/i1.full.pdf+html)).

### A hyponatraemia kórisméje

#### A hyponatraemia felosztása

##### *A hyponatraemia biokémiai súlyosság alapján történő felosztása*

Enyhe mértékű hyponatraemiáról beszélünk, ha a biokémiai úton, ionspecifikus elektródával mért szérumnátriumszint 130–135 mmol/l közé esik.

Közepes mértékű hyponatraemiáról beszélünk, ha a biokémiai úton ionspecifikus elektródával mért szérumnátriumszint 125–129 mmol/l közé esik.

Jelentős mértékű hyponatraemiáról beszélünk, ha a biokémiai úton ionspecifikus elektródával mért szérumnátriumszint 125 mmol/l alatt van.

##### *A hyponatraemia kialakulásának időtartama alapján történő felosztása*

Akut hyponatraemiáról beszélünk, ha az dokumentáltan kevesebb mint 48 órája áll fenn. Krónikus hyponatraemiáról beszélünk, ha az dokumentáltan több mint 48 órája áll fenn.

Ha a hyponatraemia fennállásának időtartama a beosztás szerint nem meghatározható, akkor krónikusnak tartandó, hacsak a klinikai vagy anamnesztikus adatok az ellenkezőjét nem bizonyítják (1., 2. táblázat).

##### *A hyponatraemia tünetek szerinti felosztása*

Közepesen súlyos tünetekkel járó hyponatraemiáról akkor beszélünk, ha közepesen súlyos klinikai tünetek állnak fenn a hyponatraemia mértékétől függetlenül (1. táblázat).

Súlyos tünetekkel járó hyponatraemiáról akkor beszélünk, ha súlyos klinikai tünetek állnak fenn a hyponatraemia mértékétől függetlenül (1. táblázat).

A hyponatraemia több szempont szerint osztályozható, úgymint a szérumnátrium-koncentráció, a hyponatraemia kialakulásának időtartama, a tünetek súlyossága, a szérumozmolalitás és a volumenstátus. Célunk olyan klasszifikáció elkészítése volt, amely a betegellátásban közvetlenül alkalmazható, a terápiás stratégiákat azonban nem lehet egyetlen kritériumra hivatkozva kialakítani. Ezért a terápiás irányelveket e feltételrendszerek kombinációit felhasználva határoztuk meg.

Irodalmi adatok alapján az akut és a krónikus hyponatraemia időhatára 48 óra, mivel az agyoedema gyakrabban alakul ki, ha a hyponatraemia 48 óránál rövidebb idő alatt jön létre. Kísérletes adatok szerint az agy megközelítőleg 48 óra alatt képes alkalmazkodni a hypotoniás környezethez. Mielőtt ez megtörténne, az alacsony extracelluláris ozmolalitás szabadvíz-áramlást indukál a sejtek felé, ami növeli az agyoedema kockázatát. Amennyiben az adaptáció végbement, az agysejtek károsodásának veszélye ismét fennáll, ha a szérumnátrium-koncentráció túl gyorsan emelkedik. A neuronokat borító myelinhévely károsodását ozmotikus demyelinisatiós szindrómának nevezzük. Eszerint fontos különbséget tenni akut és krónikus hyponatraemia között annak eldöntésére, hogy az azonnali agyoedema vagy az ozmotikus demyelinisatio kockázata nagyobb. A klinikai gyakorlatban, különösen sürgősségi osztályon a hyponatraemia időbeli lefolyása gyakran

Nyilatkozat:

Az irányelv magyarra történő fordítását az ERA-EDTA hivatalos Irányelv Testülete, az ERBP engedélyezte. Az ERBP kizárólag a teljes, angol nyelvű irányelvért vállal felelősséget, melynek megjelenési helye: Nephrol Dial Transplant 2014;29(suppl 2):i1-i39. doi: 10.1093/ndt/gfu040

Levelezési cím: Dr. Deák György, Uzsoki Utcai Kórház, 1145 Budapest, Uzsoki u. 29. E-mail: [deakgy@uzsoki.hu](mailto:deakgy@uzsoki.hu)

**1. táblázat. A hyponatraemia tüneteinek klasszifikációja (az 5. táblázat a teljes online dokumentumban)**

Súlyosság	Tünetek
Középsúlyos	hányinger hányás nélkül
	zavartság
	fejfájás
Súlyos	hányás
	keringési-légzési elégtelenség
	mély somnolentia
	görcsök
	kóma [Glasgow Coma Scale (≤8)]

Az irányelvet fejlesztő csoport hangsúlyozza, hogy a tüneteket egyéb állapotok is előidézhetik. A klinikai és anamnesztikus adatok vizsgálata szükséges ahhoz, hogy megállapítsuk az ok-okozati összefüggést a hyponatraemia és a súlyos tünetek között (például vagy a hyponatraemia okozza a tüneteket, vagy az alapteregség/állapot okozza a hyponatraemiát). Minél kevésbé kifejezett a hyponatraemia mértéke (például ha enyhe mértékű), annál fokozottabb gondosság szükséges annak megállapítására, hogy a hyponatraemia okozza-e a tüneteket. A lista nem teljes, ezért minden olyan tünettől, mely agyödema következménye lehet, eldöntendő, hogy beleillik-e a hyponatraemia által okozott közepesen súlyos vagy súlyos tünetek közé.

**2. táblázat. Akut hyponatraemiával kapcsolatos gyógyszerek és állapotok (<48 óra) (a 8. táblázat a teljes online dokumentumban)**

Hyponatraemia (<48 óra)
Posztoperatív időszak
Prostatarezekció, endoszkópos uterusrezekció
Polydipsia
Fizikai megterhelés
Közelmúltban elkezdett tiazidszedés
3,4-metilén-dioximetamfetamin (MDMA, XTC)
Kolonoszkópiás vizsgálat előkészítése
Cyclophosphamid (intravénás)
Oxítocin
Közelmúltban elkezdett dezmozpresszin-, terlipresszin-, vazopresszin-terápia

kevésbé tisztázható. Ha az akut vagy krónikus eredet elkülönítése nem lehetséges vagy bizonytalan, akkor a hyponatraemia krónikusnak tekintendő mindaddig, amíg egyéb információ az ellenkezőjét nem bizonyítja (eredeti dokumentum 10. táblázata).

Az agyödema mértékét és a fenyegető akut életveszélyt a tünetek súlyosságán alapuló osztályozás hivatott jellemezni. Ez alapján igazíthatjuk a kezelést a közvetlen kockázat mértékéhez, azaz súlyosabb tünetek esetén agresszív terápia alkalmazása indokolt. Mindamelllett kizárólag a tünetek súlyossága alapján végzett osztályozás veszélyt rejthet magában, hiszen a beteg a közepesen súlyos állapotból néhány óra leforgása alatt súlyos állapotba kerülhet. Mivel a hyponatraemia tüneteinek aspecifikusak, mérlegelni kell egyéb, a hyponatraemiától független kórállapotok etiológiai szerepét is. Különösen igaz ez akkor, ha a tünetek közepesen súlyosak vagy súlyosak, a laboratóriumi mérés eredménye azonban enyhe hyponatraemiát igazol.

A hyponatraemia társulhat hypovolaemiával, euvolaemiával vagy hypervolaemiával; számos tradicionális diagnosztikus algoritmus a folyadékháztartás klinikai vizsgálatán alapul. A volumenstátus klinikai vizsgálattal történő meghatározásának szenzitivitása és specifitása azonban alacsony, ami már a diagnosztikus algoritmus alkalmazásának kezdetén magában hordozza a tévedés lehetőségét, és a nem megfelelő kritériumrendszer alkalmazásához vezethet. Ezen túlmenően gyakran az sem egyértelmű, hogy melyik folyadéktérre (a keringő volumenre vagy az extracelluláris volumenre) vonatkozik a volumenstátus meghatározása.

**3. táblázat. A nem hypotoniás hyponatraemia okai (a 10. táblázat a teljes online dokumentumban)**

Alapkritériumok	Szérum-ozmolalitás	Példa
Olyan effektív ozmolok jelenléte, melyek emelik a szérumozmolalitást és hyponatraemiához vezetnek.	izotóniás vagy hypertóniás	glükóz mannitol glicin hisztidin-triptofán-ketoglutarát hiperozmoláris kontrasztanyag maltóz
Olyan ineffektív ozmolok jelenléte, ami melyek emelik a szérumozmolalitást, de nem okoznak hyponatraemiát.	izotóniás vagy hiperozmoláris	urea alkohol etilén-glikol
Olyan endogén oldható anyag jelenléte, ami pseudo-hyponatraemiát okoz (laboratóriumi mérés technikából származó eltérés).	izotóniás	triglicerid, koleszterin, fehérje, IVIG, monoklonális gammopathia

A szövegben a továbbiakban az „effektív keringő volumen” és az „extracelluláris folyadéktartalom” kifejezéseket használjuk a pontos értelmezés érdekében.

**A hypotoniás hyponatraemia igazolása, a nem hypotoniás hyponatraemia kizárása**

Ajánlott a szérumglükózsztint mérése azért, hogy a hyperglykaemia okozta hyponatraemiát kizárjuk; magas szérumglükózérték esetén a mért szérumnátriumszintet a szérumglükóz értékére korrigálni kell (1D).

275 mOsm/kg alatti szérumozmolalitás mindig hypotoniás hyponatraemiára utal (ajánlási szint nélkül).

A hypotoniás hyponatraemia kóriszméje akkor állítható fel, ha a nem hypotoniás hyponatraemia a 3. táblázatban foglaltak alapján kizárható (ajánlási szint nélkül).

Hyperglykaemia esetén a korrigált szérumnátrium-koncentráció az alábbi képlettel számítható ki:

$$\text{Korrigált } [Na^+] = \text{mért } [Na^+] + 2,4 \cdot \frac{\text{glükóz} - 5,5 \text{ mmol/L}}{5,5 \text{ mmol/L}}$$

[Na<sup>+</sup>]: szérumnátrium-koncentráció

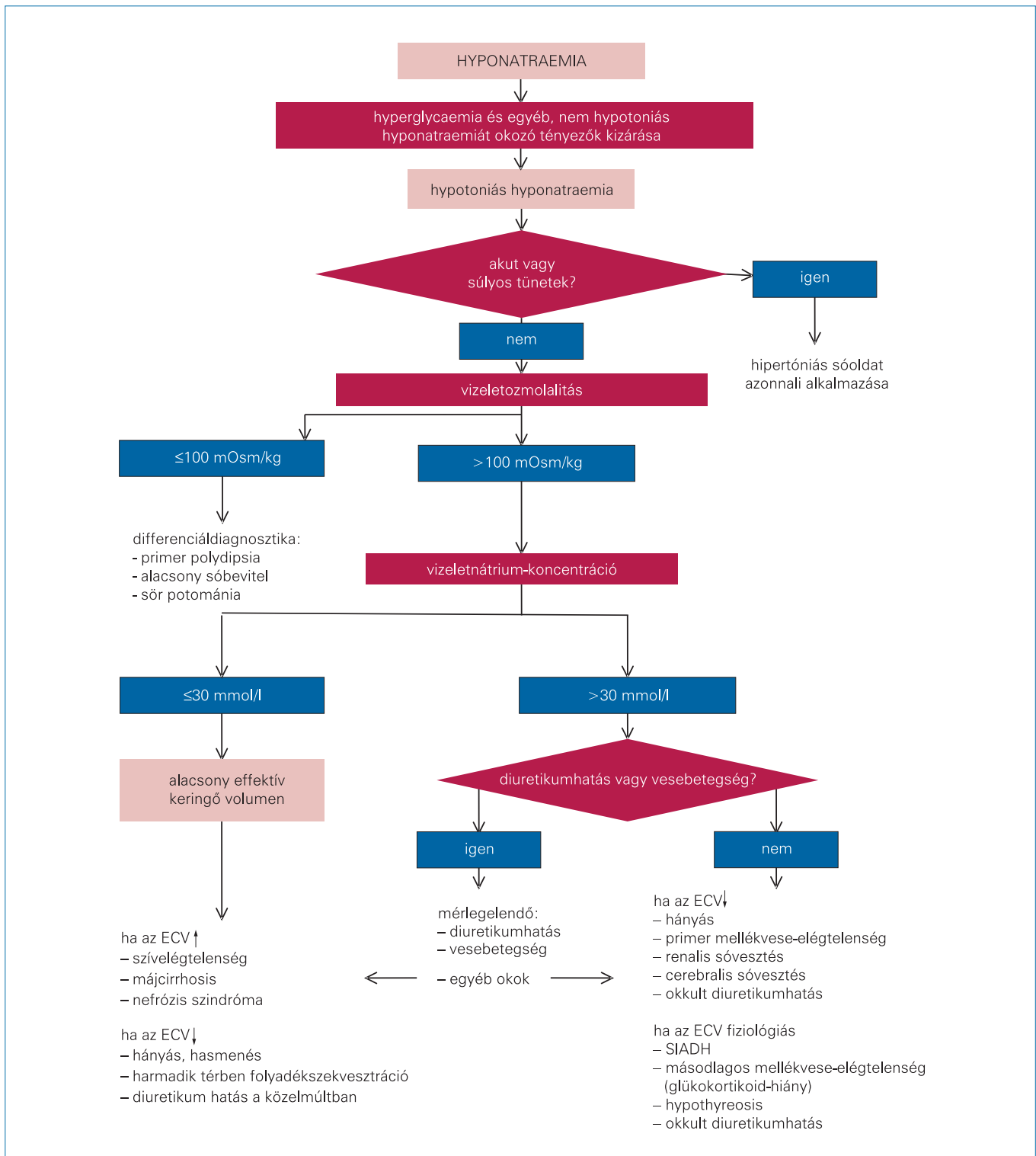
Ez azt jelenti, hogy a fiziológiás 5,5 mmol/l szérumglükóz-koncentráció felett minden további 5,5 mmol/l-es szérumglükóz-emelkedés esetén a mért szérumnátrium-koncentrációhoz további 2,4 mmol/l-t kell hozzáadni.

**Milyen paraméterek alkalmazhatók a hypotoniás hyponatraemia etiológiájának tisztázására? (1. ábra)**

Első lépésként a vizeletozmolalitás eseti vizeletből történő vizsgálata ajánlott (1D).

Ha a vizeletozmolalitás ≤100 mOsm/kg, a hypotoniás hyponatraemia oka vízterhelés (1D).

Ha a vizeletozmolalitás > 100 mOsm/kg, ajánlott a nátriumkoncentráció egyidejű meghatározása a vérből és az eseti vizeletből (1D).



1. ábra. A hyponatraemia diagnosztikus algoritmus (az online teljes verzió 6. ábrája)

Megjegyzés: az ábra hivatkozása a teljes online dokumentumra utal.

ECV: extracelluláris volumen

Ha a vizelnátrium-koncentráció  $\leq 30$  mmol/l, a hypotoniás hyponatraemia okaként alacsony effektív keringő artériás volumen valószínűsíthető (2D).

Ha a vizelnátrium-koncentráció  $> 30$  mmol/l, javasolt az extracelluláris folyadék mennyiségének klinikai meghatározása, továbbá vízajtó alkalmazása a hyponatraemia további lehetséges okainak elkülönítésére (2D).

Vázopresszin-meghatározás nem javasolt a SIADH diagnózisának megerősítésére (2D).

Gyakorlati tanácsok:

A laborvizsgálatok korrekten akkor értékelhetők, ha a vér- és vizeletvizsgálat azonos időben történik.

Gyakorlati szempontból a legjobb, ha a vizeletozmolalítást és vizelnátrium-koncentrációt ugyanazon vizeletmintából határozzuk meg.

Ha a fizikális vizsgálat nem utal jelentős extracelluláris folyadéknövekedésre, és a vizelnátrium-koncentráció  $> 30$  mmol/l, a SIADH felvetése előtt a hypotoniás hyponatraemia egyéb okait is

ki kell zárni. A mérlegelendő diagnosztikus kritériumokat a 4. táblázat, a SIADH ismert okait az 5. és 6. táblázat tartalmazza.

Hypotoniás hyponatraemia hátterében primer és szekunder mellékvese-elégtelenség is állhat.

Vesebetegség esetén a hyponatraemia differenciáldiagnosztikája komplikált. Csakúgy, mint diuretikumok alkalmazása esetén, vesebetegségben a vese vizeletozmolalításának és a vizeletnátrium kiválasztásának a szabályozása károsodhat, mely egyfelől maga is oka lehet a hyponatraemiának, másfelől pedig diagnosztikus nehézséget okoz. Vesekárosodás esetén a vizelet ozmolalítása és nátriumkoncentrációja nem tükrözi a folyadék- és elektrolit-háztartás fiziológiás szabályozását, ezért a diagnosztikus algoritmusok alkalmazása körültekintést igényel.

A hypotoniás hyponatraemia differenciáldiagnosztikájában nem segít, sőt veszélyes is lehet a vízterhelés diagnosztikus tesztként történő elvégzése.

## A hypotoniás hyponatraemia kezelése

### A szakmai irányelvek alkalmazásának módja

A hyponatraemia kezelésének egyedi gyakorlati ajánlásait és az állásfoglalásokat csak a 2. ábrán vázolt folyamat figyelembevételével érthetjük meg és alkalmazhatjuk helyesen.

Az irányelv megfogalmazói szerint súlyos és középsúlyos tünetek esetén az agyoedema veszélye felülírja az ozmotikus demyelinisációs szindróma kialakulásának kockázatát. Véleményük szerint ezekben az állapotokban, függetlenül a hyponatraemia mértékétől és idejétől (akut vagy krónikus), indokolt az azonnali kezelés. Ezzel szemben súlyos és középsúlyos tünetek hiányában elég idő áll rendelkezésre a diagnosztikus lépésekre, és a kóroki kezelés a legmegfelelőbb megközelítés.

Kulcsfontosságú annak megértése, hogy a tünetek közepesen súlyos vagy súlyos kategóriákba történő helyes besorolásához kellőképpen bizonyosnak kell lenni abban, hogy a tünetek oka valóban csak maga a hyponatraemia. Enyhe mértékű hyponatraemia esetén, ha a tünetek súlyosak vagy középsúlyosak, az irányelv csak kivételes esetekben tanácsolja a hyponatraemia oki szerepének elfogadását. Következésképpen a 3.1, 3.2 és 3.3 fejezet általában nem alkalmazható enyhe mértékű hyponatraemia esetén (lásd 7.1, 7.2 és 7.3 fejezet a részletes irányelvben). Alapvető fontosságú emellett, hogy az irányelv szerkesztői különbséget tesznek a célértékek és a határértékek között. Célértéknek tekintjük a kívánt eredményt, azt a szérumnátriumkoncentráció-változást, melyet elérni szándékozunk és elvárunk az alkalmazott kezelés során. Ezzel szemben, a határérték az a szérumnátriumkoncentráció-változás, melyet nem akarunk túllépni, és amennyiben ez mégis megtörténik, gyors korrekciót célzó beavatkozás szükséges. Kiegészítésképpen szem előtt kell tartani azt is, hogy a célértékként, illetve határértékként megadott abszolút számok mindig csak az adott beteg klinikai állapotával összefüggésben értelmezhetőek.

### Súlyos tünetekkel járó hyponatraemia

*Kezelés az első órában, függetlenül attól, hogy a hyponatraemia akut vagy krónikus*

150 ml 3%-os hipertóniás sóoldat (vagy ezzel ekvivalens mennyiség) azonnali intravénás beadása ajánlott 20 perc alatt (1D).

Javasoljuk a szérumnátrium-koncentráció ellenőrzését 20 perc múlva, az ismételt, 20 perc alatt beadandó 150 ml 3%-os hipertóniás sóoldat (vagy ezzel ekvivalens mennyiség) alkalmazása mellett (2D).

### 4. táblázat. A túlzott antidiuretikus hormonelválasztás szindróma (SIADH) diagnosztikus kritériumai (a 6. táblázat a teljes online dokumentumban)

#### Alapkritériumok

- Effektív szérumozmolalítás <275 mOsm/kg
- Vizeletozmolalítás >100mOsm/kg csökkent effektív szérumozmolalítás mellett
- Klinikailag euvolaemia
- Vizeletnátrium-koncentráció >30 mmol/l, normális diétás nátrium- és vízbevitel mellett
- Mellékvesekéreg, pajzsmirigy, hypophysis vagy veseelégtelenség hiánya
- Vízajtó alkalmazásának hiánya

#### Kiegészítő kritériumok

- Szérumhúgysav <240 μmol/l
- Szérumurea <3,6 mmol/l
- A hyponatraemia 0,9%-os sóinfúzióval nem korigálható
- Frakcionális nátriumexkréció > 0,5%
- Frakcionális ureaexkréció > 55%
- Frakcionális húgysavexkréció > 12%
- A folyadékbevitel korlátozásával a hyponatraemia korigálható.

Adaptálva: Schwartz WB, et al. Am J Med 1957;23:529-43.; Janicic N, et al. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:459-81.

Javasoljuk az előző lépés ismétlését kétszer vagy addig, amíg a szérumnátrium-koncentráció változása az 5 mmol/l célértéket el nem éri (2D).

A súlyos tünetekkel járó hyponatraemiás beteget szoros biokémiai és klinikai monitorozására alkalmas helyen kell kezelni (ajánlási szint nélkül).

*További kezelés, amennyiben a klinikai tünetek javultak az első óra alatt elért 5 mmol/l-es szérumnátriumkoncentráció-emelkedés során – függetlenül attól, hogy a hyponatraemia akut vagy krónikus*  
Ajánlott a hipertóniás sóoldat leállítását (1D).

Ajánlott a lehető legkisebb volumenű 0,9% sóoldat alkalmazása fenntartó intravénás cseppinfúzióban, az oki terápia megkezdéséig (1D).

Ajánlott a specifikus oki kezelés megkezdése (ha lehetséges) a nátriumkoncentráció lehetőség szerinti stabilizálásának érdekében (1D).

Az első 24 órában összesen 10 mmol/l, azt követően pedig 24 óránként további 8 mmol/l a nátriumszint emelkedésének felső határa, amíg a szérumnátrium-koncentráció a 130 mmol/l-t el nem éri (1D).

A szérumnátrium-koncentráció ellenőrzése 6 és 12 óra elteltével javasolt, majd naponta, amíg a szérumnátrium-koncentráció a beállított kezelés mellett stabilizálódik (2D).

*További kezelés, amennyiben a tünetek nem javulnak az első óra alatt elért 5 mmol/l-es szérumnátriumkoncentráció-emelkedést követően, függetlenül attól, hogy a hyponatraemia akut vagy krónikus*

3%-os hipertóniás sóoldat (vagy ekvivalensének megfelelő) intravénás alkalmazása ajánlott további 1 mmol/l/h szérumnátriumkoncentráció-emelés céljából (1D).

A 3%-os hipertóniás sóoldat (vagy ekvivalensének) felfüggesztése ajánlott, ha a tünetek javulnak, ha a szérumnátriumkoncentráció-emelkedés (összességében) eléri a 10 mmol/l-t, vagy ha a szérumnátrium-koncentráció eléri a 130 mmol/l értéket függetlenül, attól, hogy melyik változás valósul meg elsőként (1D).

**5. táblázat. A túlzott antidiuretikus hormonelválasztás szindróma (SIADH) lehetséges okai (a 7. táblázat a teljes online dokumentumban)**

Malignus betegségek	Légúti betegségek	Idegrendszeri betegségek	Gyógyszerek	Egyéb okok
<b>Carcinoma</b> tüdő száj-garat gyomor-bél rendszer – gyomor – vékonybél – hasnyálmirigy genitourethralis traktus – húgycső – húgyhólyag – prostata – endometrium endokrin thymoma <b>lymphomák</b> <b>sarcomák</b> – Ewing-sarcoma <b>olpfactoricus</b> <b>neuroblastoma</b>	<b>Fertőzések</b> bakteriális tüdőgyulladás virális tüdőgyulladás tüdőtályog tuberculosis aspergillosis <b>asthma</b> <b>cystás fibrosis</b> <b>pozitív nyomású lélegeztetés légzési elégtelenségben</b>	<b>Fertőzések</b> encephalitis meningitis agytályog Sziklás-hegységi foltos láz AIDS malária <b>vascularis/terime</b> subduralis haematoma subarachnoidalis vérzés stroke agytumorkok koponyatrauma <b>egyéb</b> vízfejűség sinus cavernosus thrombosis sclerosis multiplex Guillain-Barré-szindróma Shy-Drager-szindróma delírium tremens akut intermittáló porphyria	<b>Vazopresszin-szekréciót vagy hatását stimulálók</b> antidepresszánsok – szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók – triciklusos vegyületek – monoaminoxidáz-gátlók – venlafaxin antikonvulzánsok – karbamazepin – oxakarbamazepin – nátrium-valproát – lamotrigin antipszichotikumok – fenotiazidok – butiroferonok  – vinca alkaloidák – platinavegyületek – ifoszfamid – melfalan – ciklofoszfamid – methotrexat – pentostatin antidiabetikumok – klór-propamid – tolbutamin egyéb – opiátok – 3,4-metilén dioximetamfetamin – levamiszol – interferon – non szteroid gyulladáscsökkentők – klorofibrát – nikotin – amiodaron – protonpumpagátlók – monoklonális antitestek <b>vazopresszin analógok</b> – dezmopresszin – vazopresszin – oxitocin – terlipresszin	<b>Örökletes</b> vazopresszin V <sub>2</sub> -receptor funkciónyerő mutációja <b>idiopathiás átmeneti</b> fizikai aktivitással összefüggő hyponatraemia általános anesztézia hányinger fájdalom stressz

Ajánlott további diagnosztikai lépések megtétele a tünetek hyponatraemiától független lehetséges okainak tisztázására (1D).

Javasoljuk a szérumnátriumszint négyóránkénti ellenőrzését, mindaddig, amíg a 3%-os hipertóniás sóoldatot (vagy annak ekvivalensét) intravénásan alkalmazzuk (2D).

**Gyakorlati tanácsok:**

A hipertóniás sóoldat azonnali alkalmazása életmentő lehet. A 3%-os sóoldat elkészítése azonban időigényes, és a szükséges nátrium mennyiségének kiszámítása hibalehetőséget hordoz magában. Ezért hasznos előzetesen elkészített 3%-os hipertóniás sóoldat tárolása a gyógyszerárban/osztályon. Ez biztosítja az oldat megfelelő, steril körülmények között történő elkészítését (a gyógyszerész vagy a gyártó által) és lehetővé teszi az azonnali felhasználást.

Megfontolandó a 3%-os hipertóniás sóoldat testsúly alapú (2 ml/kg) mennyiségének számolása a fix dózis (150 ml) helyett átlagostól eltérő testösszetétel esetén.

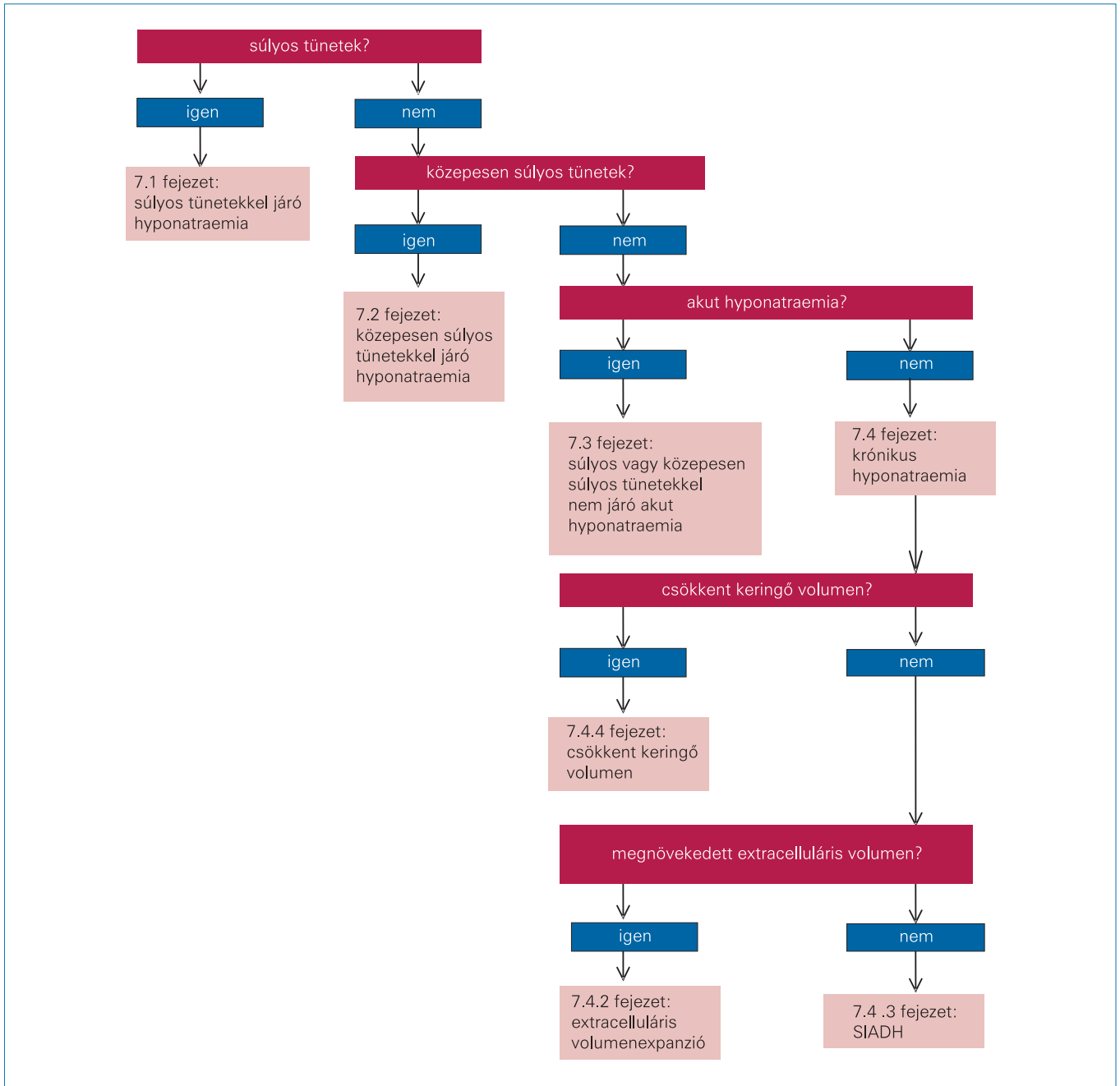
Nem várható, hogy a beteg súlyos tünetei azonnal megszűnnek, mivel az agy regenerációja időigényes folyamat. Legyünk tudatában annak, hogy bizonyos helyzetekben (például intubált, szedált beteg) nem lehetséges a tünetek javulásának megítélése. Ezekben az esetekben a 3.1.2 pontban leírt iránymutatást javasoljuk. (7.1.2 fejezet a részletes irányelvben)

**6. táblázat. A SIADH és a centrális sóvesztés elkülönítése (a 11. táblázat a teljes online dokumentumban)**

	Vazopresszin-túltermelés szindróma (SIADH)	Cerebrális sóvesztés
Szérumurea-koncentráció	normális-alacsony	normális-magas
Szérumhúgysav-koncentráció	alacsony	alacsony
Vizelet mennyisége	normális-alacsony	magas
Vizeletnátrium koncentrációja	>30 mmol/l	>30 mmol/l
Vérnyomás	normális	normális-ortosztatikus hipotenzio
Centrális vénás nyomás	normális	alacsony

Adaptálva: Sherlock M, et al. Clin Endocrinol 2006;64:250-4.; Brimiouille S et al. Intensive Care Med 2008;34:125-31.

Ne feledkezzünk meg arról, hogy hypokalaemia esetén a hypokalaemia korrekciója hozzájárulhat a szérumnátrium-koncentráció emelkedéséhez.



2. ábra. A hypotoniás hyponatraemia kezelési algoritmus (az online teljes verzió 7. ábrája)

Megjegyzés: az ábra hivatkozásai a teljes online dokumentumra utalnak.

A 3.1.3. pontban javasolt 1 mmol/l/h-ás szérumnátriumkoncentráció-emelkedés elérése céljából (7.1.3. fejezet a részletes irányelvben) az Adrogué–Madias-képlet alkalmazható, annak figyelembevételével, hogy az aktuális emelkedés meghaladhatja a kalkulált emelkedést:

$$\text{Szérum Na változás} = \frac{\text{infúzió [Na}^+ \text{]} - \text{szérum [Na}^+ \text{]}}{\text{teljes test víztartalom} + 1}$$

$$\text{Szérum Na változás} = \frac{(\text{infúzió [Na}^+ \text{]} + \text{infúzió [K}^+ \text{]}) - \text{szérum [Na}^+ \text{]}}{\text{teljes test víztartalom} + 1}$$

† [Na<sup>+</sup>], nátriumkoncentráció mmol/l; [K<sup>+</sup>], káliumkoncentráció mmol/l

§ Az 1. képlet számlálója a 2. képlet egyszerűsítése. A becsült teljes víztér (literben) a testtömegből arányosan kalkulált érték. Ez az arány nem idős férfiaknál 0,6; nem idős nőknél 0,5; idős férfiaknál 0,5; idős nőknél 0,45.

Élettani körülmények között a test teljes vízmennyiségének 40%-a extracellulárisan, 60%-a intracellulárisan helyezkedik el.

*Közepesen súlyos tünetekkel járó hyponatraemia*

Az azonnali gyors kivizsgálás megkezdése ajánlott (1D).

Lehetőség szerint függesszük fel a hyponatraemia kialakulásához hozzájáruló vagy azt előidéző gyógyszerek adását és az egyéb, hyponatraemiához vezető tényezőket (nem osztályozott).

Javasolt oki terápia alkalmazása (1D).

Javasolt egyszeri 150 ml 3%-os hipertóniás sóoldat (vagy ekvivalensének) azonnali alkalmazása 20 perc alatt (2D).

Célként 5 mmol/l/24 h szérumnátriumkoncentráció-emelkedés elérése javasolt (2D).

A szérumnátriumkoncentráció-emelkedés ne legyen több mint 10 mmol/l az első 24 órában, és ezt követően ne haladja

meg 24 óránként a 8 mmol/l emelkedést, amíg a szérumnátrium a 130 mmol/l koncentrációt el nem éri (2D).

Javasoljuk a szérumnátrium-koncentráció ellenőrzését az 6. és a 12. órában (2D).

További diagnosztikus lépések javasoltak a tünetek okának tisztázására, amennyiben a tünetek nem javulnak a szérumnátrium-koncentráció emelkedésével (2D).

Javasoljuk, hogy a beteg állapotát súlyos tünetekkel járó hyponatraemiaként kezeljük, ha a szérumnátrium-koncentráció az alapbetegség kezelése ellenére tovább csökken (2D).

#### *Akut hyponatraemia súlyos vagy közepesen súlyos tünetek nélkül*

Meg kell győződni arról, hogy a szérumnátrium-koncentráció mérését a korábbiaknak megfelelő módszerrel végezték, és nem történt a minta kezelésével kapcsolatos hiba (nem osztályozott).

Lehetőség szerint függesszük fel a hyponatraemia kialakulásához hozzájáruló vagy azt előidéző folyadék, illetve gyógyszerek alkalmazását és kizárjuk ki az egyéb ismert etiológiai tényezőket (nem osztályozott).

Ajánlott a kivizsgálás gyors megkezdése (1D).

Javasolt oki terápia alkalmazása (1D).

Ha a szérumnátrium-koncentráció akut csökkenése meghaladja a 10 mmol/l-t, egyszeri intravénás 150 ml 3%-os hipertóniás sóoldat alkalmazása javasolt 20 perc alatt (2D).

A szérumnátriumszint ellenőrzése javasolt négy óra elteltével, ugyanazzal a technikával, amit az előző mérésnél alkalmaztunk (2D).

#### *Krónikus hyponatraemia súlyos vagy közepesen súlyos tünetek nélkül*

##### A kezelés alapjai

Le kell állítani a hyponatraemia kialakulásához hozzájáruló vagy azt előidéző, a feltétlenül szükséges mennyiséget meghaladó folyadékbevitelt és gyógyszeres kezelést, valamint ki kell zárni az egyéb ismert etiológiai tényezőket (ajánlási szint nélkül).

Javasolt oki terápia alkalmazása (1D).

Enyhe mértékű hyponatraemia esetén a nátriumkoncentráció öncélú emelésére irányuló terápia ellenjavallt.

Közepes és jelentős mértékű hyponatraemia esetén a szérumnátrium-koncentráció emelkedésének ajánlott mértéke a kezelés első 24 órájában  $\leq 10$  mmol/l, minden azt követő 24 órában  $\leq 8$  mmol/l (1D).

Közepes és jelentős mértékű hyponatraemia esetén hatóránként javasolt a szérumnátriumszint ellenőrzése addig, amíg a beállított kezelés mellett annak szintje stabilizálódik (2D).

Ha a hyponatraemia nem rendeződik, a diagnosztikus protokollt újra kell értékelni, és szakértő tanácsát kell kérni (ajánlási szint nélkül).

#### *Extracelluláris folyadéktúlterheléssel járó állapotok*

Enyhe és közepes mértékű hyponatraemiában ellenjavallt kizárólag a szérumnátrium-koncentráció emelésére irányuló terápia alkalmazása (1C).

A további folyadéktúlterhelés elkerülésére folyadékmegszorítás javasolt (2D).

Vazopresszinreceptor-antagonisták használata ellenjavallt (1C).

Demeclocyclin használata ellenjavallt (1D).

#### *A nem megfelelő antidiuretikus hormontermelés tünetegyüttese (SIADH)*

Közepes és jelentős mértékű hyponatraemiában elsővonalbeli terápiaként folyadékmegszorítás javasolt (2D).

Közepes és jelentős mértékű hyponatraemiában a következők javasoltak egyenrangú, második vonalbeli terápiaként: az oldott-anyag-bevitel növelése 0,25–0,5 g/kg/nap ureával, vagy kis dózísú kacsdiuretikum kombinálása orális nátrium-kloriddal (2D).

Közepes és jelentős mértékű hyponatraemiában lítium vagy demeclocyclin alkalmazása ellenjavallt (1D).

Közepes mértékű hyponatraemiában vazopresszinreceptor-antagonisták alkalmazása kerüendő (1C).

Jelentős mértékű hyponatraemiában vazopresszinreceptor-antagonisták alkalmazása ellenjavallt (1C).

#### *Csökkenett keringő volumennel járó állapotok*

Az extracelluláris volumen helyreállítására 0,9%-os intravénás sóinfúzió vagy egyéb balanszírozott izoozmoláris kristaloidoldat ajánlott 0,5–1 ml/kg/h dózisban (1B).

A hemodinamikailag instabil betegeket szoros laboratóriumi és klinikai monitorozásra alkalmas helyen tanácsos ellátni (ajánlási szint nélkül).

Hemodinamikailag instabil állapotú betegek ellátásakor a gyors volumenpótlás szükségessége felülírja a szérumnátrium-koncentráció túlságosan gyors emelkedésének kockázatát (nem osztályozott).

#### Gyakorlati tanácsok:

A vizeletmennyiség hirtelen  $> 100$  ml/h-ra emelkedése előre jelzi a szérumnátrium-koncentráció túl gyors emelkedését. Ha a vazopresszin-aktivitás hirtelen gátlás alá kerül – amely akkor következik be, ha hypovolaemiában az intravascularis volumen helyreállítják – a szabadvíz-clearance drámaian megnőhet, amely a szérumnátrium-koncentráció vártnál sokkal gyorsabb emelkedéséhez vezethet. Ha a vizeletmennyiség hirtelen megnő, a szérumnátrium-koncentrációt tanácsos kétóránként mérni addig, amíg az stabilizálódik. A vizeletmennyiség monitorozása nem jelenti automatikusan állandó hólyagkatéter alkalmazását. E célból a legtöbb beteg képes spontán vizeletürítésre és annak gyűjtésére monitorozás céljából.

Az oldottanyag-bevitel átlagos növelésére napi 0,25–0,5 g/kg urea alkalmazása javasolt. A keserű íz csökkenthető, ha az ureát édes anyaggal kombináljuk. A gyógyszerész előállíthatja az alábbi keveréket: urea 10 g + NaHCO<sub>3</sub> 2 g + citromsav 1,5 g + szukróz 200 mg, amit 50–100 ml vízben feloldva kell elfogyasztani. Így ízletesebb, enyhén pezsgő oldatot kapunk.

#### *Mit tegyünk a hyponatraemia túl gyors korrekciója esetén?*

Azonnali beavatkozás ajánlott a szérumnátriumszint csökkentésére, ha az az első 24 órában  $> 10$  mmol/l-rel, vagy minden azt követő 24 órában  $> 8$  mmol/l-rel emelkedett (1D).

Javasolt a folyamatban lévő aktív terápia megszakítása (1D).

Szakértővel való konzultáció ajánlott, hogy szükséges-e egy óra alatt 10 ml/ttkg dózisban elektrolitmentes infúzió (például glükóz) indítása a vizeletmennyiség és a folyadékháztartás szoros monitorozása mellett (1D).

Szakértővel ajánlott konzultálni, hogy indokolt-e 2  $\mu$ g int-ravénás dezmozopresszin beadása, figyelembe véve, hogy az nem adható gyakrabban, mint nyolcóránként (1D).

## KOMMENTÁR

## Kiegészítések és magyarázatok „A hyponatraemia diagnosztikájának és kezelésének gyakorlati irányelvéhez”

Deák György, Haris Ágnes

A European Renal Best Practice testülete engedélyezte a Nephrology Dialysis and Transplantation-ban 2014. áprilisában publikált Clinical Practice Guideline on Diagnosis and Treatment of Hyponatraemia (1) rövid változatának magyar fordítását és közzétételét „A hyponatraemia diagnosztikájának és kezelésének gyakorlati irányelve” címmel (a továbbiakban: Irányelv).

Az Irányelv ebben a tömör és lényegretörő formában az egyes klinikai helyzetekben követendő ajánlásokra fókuszál, melyhez rövid gyakorlati tanácsokat fűz, de terjedelmi korlátok miatt, és a könnyű áttekinthetőség érdekében részletes magyarázatokba nem bocsátkozik.

A jelen összefoglaló célkitűzései a következők:

– bizonyos összefüggések mélyebb megvilágítása a gyakorlati lépések hátterének jobb megértése céljából,

– extracelluláris folyadéktülsúlyterheléssel járó hyponatraemia esetén a kacsdiuretikumok alkalmazásával kapcsolatos szempontok áttekintése és ajánlások adása,

– egyes, az Irányelvben nem tárgyalt klinikai helyzetekre (például az ozmotikus demyelinisációs szindróma fokozott kockázata; hemodinamikai instabilitás hypovolaemiás hyponatraemia esetén; a szérumnátriumszint kezelés hatására meginduló jelentős vízdiuresis miatt bekövetkező gyors emelkedésének megelőzése) vonatkozó kezelési javaslatok adása,

– extracelluláris folyadéktülsúlyterhelés és hyponatraemia esetén a vazopresszinreceptor-antagonista kezelés alkalmazásával kapcsolatos, az Irányelvben megfogalmazottól eltérő, egyesült államokbeli és kanadai szabályozás bemutatása és újabb, az Irányelvben még figyelembe nem vett adatok ismertetése,

– javaslat felvetése nem megfelelő antidiuretikus hormontermelés tünetegyüttesének (SIADH) szelektált eseteiben a vazopresszinreceptor-antagonista kezelés alkalmazására, mely bár nincs összhangban az Irányelvnek azzal az állásfoglalásával, mely a SIADH minden esetére kiterjedően közepes mértékű hyponatraemia fennállásakor kerülendőnek tartja, míg jelentős mértékű hyponatraemia fennállásakor ellenjavallja a vazopresszinreceptor-antagonista kezelést, azonban a szerzők megalapozottnak, indokoltak és biztonságosnak tartják ezt a kezelést egy rászoruló, szűkebb betegcsoport részére.

Kiegészítés a 3.1.1. ponthoz:

Volumenterhelés és/vagy balszívfél-elégtelenség (nagyvérköri és/vagy kisvérköri pangás) tünetei esetén a 3%-os NaCl-oldat infundálásával párhuzamosan parenterális furosemid adása indokolt.

Indoklás:

Súlyos tünetek esetén az Irányelv 3%-os NaCl azonnali adását ajánlja, az életveszély idővesztés nélküli elhárítása céljából.

Pontosan az idővesztés elkerülése miatt nem javasol diagnosztikus lépéseket ezen a ponton. Ugyanakkor veszélyt jelenthet a hipertóniás oldat adása volumentöbblet és/vagy balszívfél-elégtelenség esetén, ugyanis a hipertóniás oldat hatására a vérvo-  
lumen növekedni fog, ami a szívelégtelenség súlyosbodásához, tüdőödémához, légzési-keringési elégtelenséghez, életveszélyes állapothoz vezethet, mely furosemid adásával elkerülhető (2, 3). A volumenterhelés és/vagy balszívfél-elégtelenség klinikai jelei, tünetei fizikális vizsgálattal néhány perc alatt tisztázhatók, ezzel a vizsgálattal idővesztés nem keletkezik.

Kiegészítések a 3.1. Gyakorlati tanácsokhoz:

3.1.A.: Az Adrogué–Madias-képlet az Irányelvben leírt formában az egyliternyi infúzió adásának hatására bekövetkező szérumnátrium ( $[Na]_{se}$ ) -szint-változást adja meg. Ettől eltérő mennyiségű infúzió adása esetén a képlet:

$$[1] \Delta [Na]_{se} = V_{inf} \times ([Na]_{inf} + [K]_{inf} - [Na]_{se}) / (\text{teljes test víz} + V_{inf})$$

$\Delta [Na]_{se}$ : a szérumnátriumszint változása (mmol/l),  $V_{inf}$ : az infúzió mennyisége (l),  $[Na]_{inf}$ : az infúzió nátriumkoncentrációja (mmol/l),  $[K]_{inf}$ : az infúzió káliumkoncentrációja (mmol/l).

A fiziológiás, 0,9%-os NaCl-oldat nátriumkoncentrációja: 154 mmol/l.

A 3% NaCl készítése: 100 ml 0,9% NaCl + 30 ml 10% NaCl.

A 3%-os NaCl-oldat nátriumkoncentrációja 513 mmol/l.

10 ml 10%-os NaCl-oldatban 17 mmol nátrium van.

3.1.B.: Az infúzió káliumtartalmát hypokalaemia esetén kell figyelembe venni, ugyanis hypokalaemia esetén az infundált kálium belép a sejtbe, miközben azonos mennyiségű nátrium kilép a sejtől az extracelluláris térbe, és így emelkedik a  $[Na]_{se}$ .

10 ml 10%-os KCl-oldatban 13,5 mmol kálium van.

3.1.C.: Annak megítélésére, hogy a diuresis hatására a  $[Na]_{se}$  milyen irányban változik, valamint a  $[Na]_{se}$  emelésének szándékával adott infúzió összetételének megtervezése érdekében a  $[Na]_{viz}$  és  $[K]_{viz}$  mérése javasolt eseti vizeletből.

Indoklás:

Az Adrogué–Madias-képlet azért nem pontos a legtöbb esetben, mert a  $[Na]_{se}$ -szint változása az infúzió adásán kívül az elektrolitmentes vízclearance-től is függ.

$$[2] \text{Elektrolitmentes vízclearance} = V_{viz} [1 - ([Na]_{viz} + [K]_{viz}) / [Na]_{se}]$$

$V_{viz}$ : időegység alatti vizeletmennyiség,  $[Na]_{viz}$ : a vizelet nátriumkoncentrációja (mmol/l),  $[K]_{viz}$ : a vizelet káliumkoncentrációja (mmol/l).

Pozitív clearance (vízvesztés) esetén a  $[Na]_{se}$  növekedik, negatív clearance (elektrolitvesztés) esetén a  $[Na]_{se}$  csökken.

Az elektrolitmentes vízclearance képletéből adódik, hogy



adott pillanatban is tájékozódhatunk arról, hogy az éppen zajló diuresis milyen irányban befolyásolja a  $[Na]_{se}$ -t:

$([Na]_{viz} + [K]_{viz}) < [Na]_{se}$ : a  $[Na]_{se}$  emelkedik,

$([Na]_{viz} + [K]_{viz}) > [Na]_{se}$ : a  $[Na]_{se}$  csökken,

$[Na]_{viz}$  és  $[K]_{viz}$ : Eseti (nem gyűjtött) vizelet-Na- és -K-koncentrációk.

A következő képlet írja le a nátriumtartalmú infúzió adása és a diuresis következtében kialakuló  $[Na]_{se}$ -változást (4):

$$[3] \Delta[Na]_{se} = \frac{V_{inf} \times (1,11[Na]_{inf} + [K]_{inf} - [Na]_{se}) + V_{viz} \times [Na]_{se} - V_{viz} \times ([Na]_{viz} + [K]_{viz})}{Teljes\ test\ víz + V_{inf} - V_{viz}}$$

A képletből a gyakorlat számára az következik, hogy infúzió adása mellett akkor várható a  $[Na]_{se}$  emelkedése, ha az infúzió nátrium- (+ hypokalaemia esetén kálium-) koncentrációja meghaladja a vizelet nátrium- és káliumkoncentrációinak összegét.

*Kiegészítés a 3.1.2.; 3.2.; és 3.4.1. pontokhoz:*

Amennyiben az ozmotikus demyelinisációs szindróma esélye jelentős, a  $[Na]_{se}$  emelésének javasolt üteme 4–6 mmol/l/24 óra, és bármely 24 óra alatt kerülendő a 8 mmol/l-t meghaladó emelkedés (5).

Az Irányelv 3.1.2.; 3.2.; és 3.4.1. pontjai limitálják a  $[Na]_{se}$  emelkedésének megengedhető mértékét, mely az első 24 órában nem lehet 10 mmol/l-nél nagyobb, az ezt követő minden 24 órában pedig 8 mmol/l-nél nagyobb. Ez teljesen korrekt. Vannak azonban olyan klinikai szituációk, ahol az átlagosnál nagyobb az ozmotikus demyelinisációs szindróma veszélye (5):

- $[Na]_{se} \leq 105$  mmol/l,
- hypokalemia,
- alkoholizmus,
- malnutrició,
- idült májbetegség,
- hypoxia.

Ezekben az esetekben az Irányelvben javasoltnál kisebb ütemű  $[Na]_{se}$ -emelés ajánlott az ozmotikus demyelinisatio elkerülése érdekében.

*Kiegészítések a 3.4.2. ponthoz:*

3.4.2.A.: Jelentős mértékű hyponatraemia (< 125 mmol/l) és szimptomatikus volumenterhelés esetén kis volumenű 3%-os NaCl-oldatban furosemid adása javasolt a vízdiuresis, valamint a nátriumürítés növelése, és a  $[Na]_{se}$  emelése céljából.

*Indoklás:*

Megnövekedett extracelluláris volumennel járó hyponatraemia esetén a test víz- és nátriumtartalma emelkedett oly módon, hogy a víztartalom növekedése nagyobb arányú, mint a nátriumtartalom növekedése. A kezelés céljai:

- a szervezet víztartalmának csökkentése,
- a szervezet nátriumtartalmanak csökkentése,
- a  $[Na]_{se}$ -szint emelése.

A kezelés alapja a nátrium- és a vízbevitel korlátozása: a Na-bevitel legyen 80 mmol/nap (< NaCl / nap) alatt, vízbevitel pedig a napi vizeletmennyiség és a verejtékezéssel veszített folyadékmennyiség összege alatt. Szimptomatikus vizenyők esetén a szívelégtelenségben vagy májcirrhosisban vagy nephrosis szindrómában szenvedő beteg esetében ez a kezelés önmagában nem elegendő az alacsony artériás volumen miatt fennálló ADH-szekréció, szekunder hyperaldosteronismus és szomjúság miatt. A szekunder hyperaldosteronismus aldosteronreceptor-antagonista kezelést tesz szükségessé, mely mérsékli a nátriumretenciót és a hypokalaemiát. A víz és nátrium ürítése furosemiddel növelhető, ugyanis a furosemid gátolja a nátrium visszaszívását a Henle-kacs felszálló vastag szárán, mely amellet, hogy növeli

a nátriumvesztést, egyfelől csökkenti az interstitium ozmotikus koncentrációját, másfelől fokozza a tubularis folyadék áramlási sebességét, és ily módon megakadályozza, hogy a vese a vizeletet koncentrálja. Furosemid adása mellett a szabadvíz-diuresis és az elektrolitmentes vízdiuresis növekedik, mely abból látszik, hogy a vizeletozmolalitás alacsonyabb, mint a szérumozmolalitás, illetve a  $([Na]_{viz} + [K]_{viz}) < [Na]_{se}$  (2, 3). A vizeletnátrium-koncentráció furosemid adása mellett általában 60-80 mmol/l körüli (6, 7).

Jelentős hyponatraemia és szimptomatikus volumenterhelés esetén a víz- és nátriumvesztés és az ezzel párhuzamos  $[Na]_{se}$ -emelés úgy érhető el, hogy furosemiddel növeljük az elektrolitmentes vízdiuresist, valamint a nátriumürítést és a kiürített nátriummennyiség egy részét 3%-os NaCl-dal pótoljuk oly módon, hogy a furosemidet a 3%-os NaCl-oldatban adjuk (8–11).

Példa: 70 kg-os, szívelégtelenségben szenvedő férfi,  $[Na]_{se} = 120$  mmol/l, a teljestest-víz-tartalom  $70 \times 0,6 = 42$  liter; 12 óra alatt 200 ml 3% NaCl-ban 5 ampulla furosemidet kap, 2000 ml diuresise lesz.

A  $[Na]_{viz} = 70$  mmol/l, a Na-vesztés 12 óra alatt 140 mmol. A  $[K]_{viz} = 25$  mmol/l.

A [2] képlet alapján az elektrolitmentes vízdiuresis 417 ml.

A 3%-os NaCl-oldat 513 mmol/l nátriumot tartalmaz, 200 ml oldattal 103 mmol nátriumot pótolunk vissza, a nátriumvesztés 140 mmol – 103 mmol = 37 mmol.

Az értékeket a [3] képletbe helyettesítve a  $[Na]_{se}$ -emelkedés 12 óra alatt 3,5 mmol/l.

3.4.2.B.: Az Irányelv alapján a vazopresszinreceptor-antagonista (vaptan-) kezelés megnövekedett extracelluláris volumennel járó hyponatraemia esetén ellenjavallt. Az indoklásban az egyik érv az volt, hogy hypervolaemiás betegek esetében a mortalitási kockázat fokozódásának nem szignifikáns tendenciáját észlelték (1, 12).

Az Irányelvben foglalt ajánlástól eltérően az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában a tolvaptan euvolaemiás és hypervolaemiás hyponatraemia kezelésére is jóváhagyást kapott azzal a megszorítással, hogy 2013. április 30-tól a Federal Drug Administration (FDA) a tolvaptan használatát májbetegségben kontraindikálta, és a kezelés időtartamát 30 napban maximalta. Az American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2013-as irányelve a következő módon határozza meg a vazopresszinantagonista kezelés indikációját (13):

„Volumenterhelés esetén, a szívelégtelenséget is beleértve, amennyiben súlyos hyponatraemia, és központi idegrendszeri tünetek vagy azok kockázata áll fenn, az irányelv által javasolt kezelés ellenére, rövid távú vazopresszinantagonista kezelés megfontolandó.” IIB–B

Egy 2013-ban megjelent, nemzetközi szakértők által összeállított terápiás ajánlás úgy árnyalja ezt az indikációt, hogy a tolvaptan-kezelés mellett a folyadékmegszorítást el kell hagyni, a tolvaptant a tünetek javulásáig vagy a  $[Na]_{se}$ -szint oly mértékű emelkedéséig kell adni, ami mellett már hatékony a furosemidkezelés (5).

Európában a European Medicines Agency (EMA) a tolvaptan csak SIADH kezelésére engedélyezte, így használata hypervolaemiás hyponatraemia indikációban Magyarországon sem támogatható, azonban az európai Irányelvben még nem feldolgozott újabb eredmények (14) az indikáció újragondolásának alapját képezhetik. A hypervolaemiával járó hyponatraemiás betegek vaptankezelése során az Irányelvben felvetett esetlegesen fennálló mortalitáskockázat-növekedéssel szemben az EVEREST randomizált tanulmány adatainak másodlagos feldolgozása során (14) azt találták, hogy szívelégtelenségben szenvedő betegek hyponatraemiás csoportjában ( $n=92$ ,  $[Na]_{se} < 130$  mmol/l) a 30 mg/nap adagban adott tolvaptan 15 hónap alatt 40%-kal csökkentette a cardiovascularis mortalitást vagy a cardiovascularis ok miatti kórházi felvételt esélyét ( $p=0,04$ ). Az eredmények alapját képezhetik újabb randomizált vizsgálatok

tervezésének, és a tolvaptan indikációs területe esetleges módosításán Európában is.

3.4.2.C. Az urea és a demeclocyclin nincs Magyarországon forgalomban.

*Kiegészítések a 3.4.3. ponthoz:*

3.4.3.A. A folyadékbevitel napi 1 literre történő megszorítása a SIADH első vonalbeli kezelése. Azonban olyan esetekben, amikor a vese nem képes elektrolitmentes vizet kiválasztani, a folyadék-megszorítás hatástalan lesz, ilyenkor a folyadékbevitel megszorításával csak annyi érhető el, hogy ne csökkenjen tovább a  $[Na]_{se}$ .

A folyadékmegszorítás hatástalanságának jelzői (5):

- vizelet-Osm > 500 MOsm/kg
- $([Na]_{vz} + [K]_{vz}) > [Na]_{se}$
- Napi vizeletmennyiség < 1500 ml

–  $[Na]_{se}$ -emelkedés < 2 mmol/l/nap a folyadékmegszorítás bevezetését követően.

Előfordul az is, hogy a beteg nem tolerálja a folyadékmegszorítást, vagy nem lehetséges megfelelő mértékű folyadékmegszorítást alkalmazni például parenteralis táplálás, gyógyszeres kezelés miatt.

Ilyen esetekben indokolt furosemid adása, mellyel az elektrolitmentes vízcLEARANCE növelhető. Eközben az elveszített nátriumot pótolni kell.

3.4.3.B. Vázopresszinreceptor-antagonista (tolvaptan-) kezelés mérlegelhető a haszon/kockázat figyelembevételével krónikus SIADH-ban szenvedő betegek olyan szelektált csoportjában, akiknél a folyadékmegszorítás és/vagy furosemidkezelés hatástalan, és a kezeléstől életminőség-javulás várható. Tolvaptankezelés csak kórházban kezdhető. A kezelés megkezdésekor a folyadékmegszorítás elhagyandó, és gyakori, 4–6 óránkénti  $[Na]_{se}$  monitorozás szükséges a  $[Na]_{se}$  stabilizálódásáig. A napi tolvaptanadag nem haladhatja meg a 30 mg-ot.

*Indoklás:*

Az Irányelv a vazopresszinreceptor-antagonista (vaptan-) kezelést nem javasolja SIADH és közepes mértékű hyponatraemia ( $[Na]_{se}$  129–125 mmol/l) esetén, és ellenjavallja jelentős mértékű hyponatraemia ( $[Na]_{se}$  < 125 mmol/l) esetén.

Ettől eltérő terápiás gyakorlat van érvényben az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában, ahol, mint arra a 3.4.2.B. pontban rámutattunk, a tolvaptan mind hypervolaemiás, mind euvolaemiás hyponatraemia kezelésére is jóváhagyást kapott, és az európai Irányelv állásfoglalásával az sem harmonizál, hogy a European Medicines Agency (EMA) a tolvaptant SIADH kezelésére engedélyezte, valamint a Spanyol Nephrologiai Társaság szaklapjában, a *Nefrologiában* 2014-ben megjelent ajánlás, a Svéd Endokrinológiai Társaság ajánlása, valamint egy nemzetközi szakértői csoport ajánlása (5, 15, 16) szerint is vazopresszinreceptor-antagonista kezelés javasolt SIADH olyan eseteiben, ahol a folyadékmegszorítás hatástalan. Az eltérő álláspontok miatt indokolt ennek a kérdésnek a részletes megbeszélése.

A klinikai hatékonyság tekintetében az európai Irányelv metaanalízisek és újabb randomizált tanulmányok adatai alapján összefoglalja, hogy a vaptankezelés mellett a  $[Na]_{se}$  szignifikánsan emelkedik a placeboadás során mért  $[Na]_{se}$ -változáshoz képest, a súlyos nemkívánt események aránya, a kezelés mellékhatás miatti megszakításának előfordulása és a mortalitás pedig nem különbözik a két csoportban. Az életminőség alakulását a tanulmányokban nem vizsgálták. Ozmotikus demyelinisatio nem fordult elő a vizsgálatokban.

A vaptankezelés elutasításának indoklásában az Irányelv rámutat, hogy euvolaemiás vagy hypervolaemiás betegek vaptankezelése mellett a túl gyors nátriumszint-emelkedés esélye 20 tanulmányban szereplő 2900 beteg adatai alapján 1,6-szerese a

placebót kapókéknak. Ezen túlmenően a TEMPO randomizált vizsgálatban (17), melyben tolvaptankezelés hatását értékelték a felnőttkori domináns polycystás vesebetegségben a veseméret változására, a betegek 4,4%-ában napi 120 mg tolvaptan adása mellett a normálérték 3-szorosát meghaladó GPT-emelkedést észleltek, és a kezelt betegek 3 ezrelékében (n=3) súlyos májkárosodás alakult ki. Az FDA ezért 30 napban maximálta a tolvaptankezelés idejét és tolvaptan adását májbetegség esetében kontra-indikálta.

A haszon/kockázat arány mérlegelése alapján az európai Irányelv a kockázatot túl nagyknak tartja, és ezért elveti a vazopresszinreceptor-antagonista kezelést.

A tolvaptankezeléssel rendelkezésre álló klinikai eredmények és biztonsági szempontok alapján az Irányelv állásfoglalásától eltérő értékelés is megfogalmazható.

A túl gyors nátriumszint-emelkedés esélyének 60%-os növekedése nem elfogadhatatlanul magas. Más terápiás megközelítések mellett is előfordul túl gyors  $[Na]_{se}$ -emelkedés. Egy 2011-ben publikált metaanalízisben arra is rámutatnak (18), hogy a túl gyors  $[Na]_{se}$ -emelkedés esélye körülbelül háromszor magasabb nagy adagú vazopresszinreceptor-antagonista adás mellett (tolvaptan esetében ez > 30 mg/nap), mint ennél kisebb adagok esetében. Tehát napi 30 mg, vagy annál kisebb tolvaptanadagokat alkalmazva a gyors  $[Na]_{se}$ -emelkedés veszélye minimalizálható. Az akut veseelégtelenség előfordulása is hasonló tolvaptankezelés vagy placebokezelés mellett (mindkét csoportban 2–7% közötti). Mind ez ideig egy esetet közöltek, amikor a tolvaptan ozmotikus demyelinisatiós szindrómát okozott (19). A potenciális májkárosító hatásról fontos tudni, hogy a TEMPO vizsgálatban napi 120 mg tolvaptannal történt a kezelés, hyponatraemia kezelésére viszont általában elegendő a napi 30 mg-ot nem meghaladó adag. Ezen túlmenően a tolvaptan-hatóanyagú Samscát gyártó Otsuka adatbázisában 80 tanulmányból 6794 beteg kezelésére vonatkozóan állnak rendelkezésre biztonsági adatok, számos beteget kezeltek több mint egy éven át (20). A betegbiztonság a mindennapi gyakorlatban biztosítható a tolvaptankezelés kórházi körülmények között történő megkezdésével, alacsony dózissal (például 7,5 mg/nap) kezeléscsökkentéssel, a  $[Na]_{se}$  szoros (4–6 óránkénti) monitorozásával az aktív, korrekciós időszak alatt a  $[Na]_{se}$  stabilizálódásáig, valamint a folyadékmegszorítás felfüggesztésével a tolvaptankezelés első napjai során (5).

A tolvaptan hatékonyságát SIADH-ban több randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat eredménye, valamint esetsorozat-közlések is alátámasztják (12, 18, 21–29). Az is ismert, hogy a hyponatraemia egyértelműen fokozza a mortalitás kockázatát. A hyponatraemia hatékony kezelése rövidítheti a kórházi kezelés idejét és gyakoriságát, csökkentheti a mortalitást és javíthatja az életminőséget, bár a kimeneteli változókra vonatkozó adatok egyelőre nem állnak rendelkezésre (30). Összefoglalva, SIADH-ban a tolvaptankezelés hatékony, és a megfelelő, szoros kontroll mellett megkezdett kezelés biztonságosnak tekinthető.

A klinikai gyakorlatban azok számára javasolható tolvaptankezelés, akiknél sem a folyadékmegszorítás, sem a furosemidkezelés nem vezet eredményre, akiknél a SIADH fennállása krónikus, mint például malignus betegségek, tartós központi idegrendszeri laesio, SIADH-t okozó gyógyszeres kezelés esetén, ahol az adott gyógyszer elhagyása nem megoldható (például neurológiai, pszichiátriai betegségek), és akiknél a kezeléstől életminőség-javulás várható (például gyakori megszüdülések, elesések, emlékezetzavar, kognitív deficit, hyponatraemia miatti gyakori kórházi kezelés). Szakmailag nehezen lenne magyarázható egy bizonyítottan hatékony gyógyszeres kezelés megtagadása egy – egyelőre szűk, de – részülő betegcsoporttól. A kezelés egyénre szabottan, gondos mérlegelést követően kezdhető el. Magyarországon jelenleg egyedi importként szerezhető be a tolvaptan.

*Kiegészítések a 3.4.4. ponthoz:*

3.4.4.A.: Hypovolaemiával járó hyponatraemia és hemodinamikai instabilitás, preshockos, shockos állapot esetén gyors volumenpótlás szükséges a beteg  $[Na]_{se}$  értékéhez képest izotóniás oldattal.

*Indoklás:*

Az Irányelv megállapítása szerint alacsony keringő volumen és hemodinamikai instabilitás esetén a gyors volumenpótlás szükségessége felülírja a túl gyors  $[Na]_{se}$ -emelés veszélyét. A gyors volumenpótlás ilyen esetben valóban életmentő, azonban a súlyosan volumenhiányos betegek esetében a hyponatraemia gyakran krónikus, így a túl gyors  $[Na]_{se}$ -emelés az ozmotikus demyelinisatio fokozott veszélyével jár (például vízhajtó okozta hyponatraemia, gastrointestinális elektrolit- és folyadékvesztés, mineralokortikoid-hiány). A beteg életének megmentésére irányuló törekvésnek ezért nem csak a gyors folyadékpótlást, hanem az idegrendszeri károsodás elkerülését is magában kell foglalnia. Amennyiben a gyors volumenpótlás ideje alatt a beteg  $[Na]_{se}$  értékéhez képest izotóniás oldattal végezzük a kezelést, akkor kivédhető a kezelés során a gyors  $[Na]_{se}$ -emelkedés (8).

Példa: 70 kg-os, jelentősen volumenhiányos beteg teljestest-víz-tartalma 26 liter, a  $[Na]_{se}$  115 mmol/l. A pre-shockos állapot megszüntetéséhez egy óra alatt 2 liter elektrolitoldat infundálása szükséges. Amennyiben 0,9%-os NaCl-ot adnánk, akkor az [1] képlet alapján (lásd fenn) egy óra alatt 3,1 mmol/l-rel emelkedne a  $[Na]_{se}$ . Ez a gyors emelkedés elkerülhető, ha az infundált oldat Na-koncentrációja 115 mmol/l. Amennyiben 1-1 liter 0,45%-os NaCl-ot és 0,9%-os NaCl-ot infundálunk párhuzamosan, akkor az ily módon bevitt pótlóoldat Na-koncentrációja közel 115 mmol/l lesz:  $154 \text{ mmol/l} + 77 \text{ mmol/l} / 2 = 116 \text{ mmol/l}$ . A volumenhiány rendezését követően természetesen itt is fennáll a veszély, hogy amikor az ADH-szekréció megszűnésével vízdiuresis indul meg, a  $[Na]_{se}$  gyorsan emelkedni fog.

*Kiegészítés a 3.5. ponthoz:*

Jelentős hyponatraemia ( $[Na]_{se} < 125 \text{ mmol/l}$ ) eseteiben, amikor várható, hogy a kezelés nagymértékű vízdiuresist és gyors  $[Na]_{se}$ -emelkedést eredményez, a vízdiuresis kivédésére, a gyors  $[Na]_{se}$ -emelkedés megelőzésére és kontrollált  $[Na]_{se}$ -emelkedés biztosítására dezmpresszin preventív adása javasolt a krisztalloidoldat adásával párhuzamosan.

*Indoklás:*

Túl gyors  $[Na]_{se}$ -emelkedés észlelése esetén azonnali korrekció indokolt a 3.5. pontban leírtaknak megfelelően. A hangsúly a túl gyors  $[Na]_{se}$ -emelkedés prompt felismerésén, és a korrigáló klinikai lépés(ek) azonnaliságán van. A való világban előfordulhat idővesztés, ami az ozmotikus demyelinisatio esélyét növeli. Ezért azokban az esetekben, amikor előre prognosztizálható a túl gyors  $[Na]_{se}$ -emelkedés, ennek megelőzése biztonságosabb, mint a már bekövetkezett gyors  $[Na]_{se}$ -emelkedés korrigálása (4, 31, 32). A túl gyors  $[Na]_{se}$ -emelkedés leggyakoribb oka, amikor a kezelés hatására vízdiuresis indul meg:

Alacsony extracelluláris volumennel társuló hyponatraemia esetén a volumenhiány rendezése.

Alacsony kiválasztható ozmolmennyiség okozta hyponatraemia esetén a nátriumpótlás megkezdése.

Kortizolhiány esetén a kortizolpótlás megkezdése.

Ezekben a helyzetekben a vízdiuresis megelőzése céljából 1–2 µg dezmpresszin (Minirin, Octostim) intravénás adása javasolt 6–8 óránként, a  $[Na]_{se}$  kontrollált emelése pedig úgy valósítható meg, hogy meghatározzuk a kívánt emelkedés mértékét

( $\Delta[Na]_{se}$ ), és a vízdiuresis hiányában immár pontos [1] képlet (lásd fenn) átrendezése után kapott [4] képlettel kiszámoljuk a kívánt emelkedés eléréséhez szükséges infúzió mennyiségét. Hyponatraemia súlyos tünetei esetén 3%-os NaCl-ot adunk, egyébként pedig 0,9%-os NaCl-ot.

$$[4] V_{inf} = \Delta [Na]_{se} \times \text{teljes test víz} / ([Na]_{inf} + [K]_{inf} - [Na]_{se} - \Delta [Na]_{se})$$

Példa: 70 kg-os, volumenhiányos beteg teljestest-víz-tartalma 30 liter, a  $[Na]_{se}$  121 mmol/l. Tíz óra alatt 3 mmol/l-rel ( $\Delta [Na]_{se}$ ) szeretnénk emelni a  $[Na]_{se}$ -szintet, 0,9% NaCl adásával ( $[Na]_{inf} = 154 \text{ mmol/l}$ ). Az értékeket a (4) képletbe helyettesítve  $V_{inf} = 3 \text{ liter}$ , melyet 10 óra alatt infundálunk.

## IRODALOM

- Spasovski G, Vanholder R, Allohio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(Suppl 2):i1-i39. [http://ndt.oxfordjournals.org/content/29/suppl\\_2/i1.full.pdf+html](http://ndt.oxfordjournals.org/content/29/suppl_2/i1.full.pdf+html)
- Haris Á. Elektrolit-rendellenességek differenciáldiagnosztikája. *Hyponatraemia. Hypertonia és Nephrologia* 2002;6:121-4.
- Haris Á, Radó J. A víz- és elektrolit háztartás zavarai. *Medicina*. 2008.
- Tzamaloukas AH, Shapiro JJ, Raj DS, Murata GH, Glew RH, Malhotra D. Management of severe hyponatraemia: infusion of hypertonic saline and desmopressin or infusion of vasopressin inhibitors? *Am J Med Sci* 2014;348:432-9.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatraemia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126(10 Suppl 1):S1-42.
- Schrier RW, Lehman D, Zacherle B, Earley L. Effect of furosemide on free water excretion in edematous patients with hyponatraemia. *Kidney Int* 1973;3:30-4.
- Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: A meta-analysis. *Journal of Critical Care* 2014;29:253-9.
- Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1994.
- Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:305-13.
- Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J* 2003;145:459-66.
- Okuhara Y, Hirota S, Naito Y, Nakabo A, Iwasaku T, Eguchi A, Morisawa D, et al. Intravenous salt supplementation with low-dose furosemide for treatment of acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2014;20:295-301.
- Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghide M, Korzets A, Leibovici L, Gafner U. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatraemia: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;56:325-37.
- 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation* 2013;128:e240-e327.
- Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghide M, Grinfeld L, Konstam MA, Kostic D, et al; Everest Investigators. Clinical course of patients with hyponatraemia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail* 2013;19:390-7.
- Chantziachristos D, Drougge H, Dahm P, Edén Engstrom B, Ekman B, Hoybye C, et al. Vardprogram for hyponatraemi. Gothenburg, Sweden: Svensk Forening for Anestesi och Intensivvård & Svenska Endokrinolog Foreningen; 2012. Available at: [http://endokrinologforeningen.se/documents/Svenskt%20vardprograQ7m%20for%20hyponatraemi\\_120120.pdf](http://endokrinologforeningen.se/documents/Svenskt%20vardprograQ7m%20for%20hyponatraemi_120120.pdf)
- Runkle I, Villabona C, Naxarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, Poch E. Treatment of hyponatraemia induced by the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a multidisciplinary algorithm. *Nefrologia* 2014;34:439-50.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyt O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al; TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.
- Jaber BL, Almarzouqi L, Borgi L, Seabra VF, Balk EM, Madias NE. Short-term efficacy and safety of vasopressin receptor antagonists for treatment of hyponatraemia. *American Journal of Medicine* 2011;124:971-9.

19. *Malhotra I, Gopinath S, Janga KC, Greenberg S, Sharma SK, Tarkovsky R.* Unpredictable nature of tolvaptan in treatment of hypervolaemic hyponatraemia: case review on role of vaptans. *Case Rep Endocrinol* 2014;2014:807054.
20. *Avila M.* The Clinical Practice Guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia: a response from Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. *Eur J Endocrinol* 2014;171:L1-3.
21. *Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al; SALT Investigators.* Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatraemia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-112.
22. *Berl T, Quitnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al; SALTWATER Investigators.* Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatraemia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-12.
23. *Verbalis JG, Alder S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS; SALT Investigators.* Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 2011;164:725-32.
24. *Rajendran R, Grossman AB, Kar P.* Vasopressin receptor antagonist in the treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone in general hospital practice. *Endocr J* 2012;59:903-9.
25. *Gheorghide M, Gottlieb SS, Udelson JE, Konstam MA, Czerwiec F, Ouyang J, Orlandi C; Tolvaptan Investigators.* Vasopressin V2 receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatraemia. *Am J Cardiol* 2006;97:1064-7.
26. *Vaghasiya RP, DeVita MV, Michelis MF.* Serum and urine responses to the aquaretic agent tolvaptan in hospitalized hyponatraemic patients. *Int Urol Nephrol* 2011;44:865-71.
27. *Graziani G, Cucchiari D, Aroldi A, Angelini C, Gaetani P, Selmi C.* Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in traumatic brain injury: when tolvaptan becomes a life saving drug. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:510-2.
28. *Torres AC, Wickham EP, Biskobing DM.* Tolvaptan for the management of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: lessons learnt in titration of dose. *Endocr Pract* 2011;17:e97-100.
29. *Jeon SB, Choi HA, Lesch C, Kim MC, Badjatia N, Claassen J, et al.* Use of oral vasopressin V2 receptor antagonist for hyponatraemia in acute brain injury. *Eur Neurol* 2013;70:142-8.
30. *Gross PA, Wagner A, Decaux G.* Vaptans are not the mainstay of treatment in hyponatraemia: perhaps not yet. *Kidney Int* 2011;80:594-600.
31. *Sterns RH, Hix JK, Silver S.* Treating profound hyponatraemia: a strategy for controlled correction. *Am J Kidney Dis* 2010;56:774-9.
32. *Sood L, Sterns RH, Hix JK, Silver SM, Chen L.* Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatraemia. *Am J Kidney Dis* 2013;61:571-8.