

Hyponatriémia pri syndróme neprimeranej sekrécie vazopresínu (SIADH) – možnosti liečby

M. Rudnay¹, P. Hrabčáková², I. Lazúrová¹

¹ I. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika, prednostka prof. MUDr. Ivica Lazúrová, CSc.

² Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva Lekárskej fakulty UPJŠ Košice a Vysokošpecializovaného odborného ústavu geriatrického sv. Lukáša Košice, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Marián Sninčák, PhD., mim. prof.

Predneseno na XVIII. memoriálu prof. MUDr. Františka Póra v Košiciach dne 14. 4. 2011.

Súhrn: Hyponatriémia je najčastejšou elektrolytovou poruchou u ambulantných aj hospitalizovaných pacientov a syndróm neprimeranej sekrécie vazopresínu (SIADH) predstavuje jednu z najčastejších príčin euvolemickej hyponatriémie. Viaceré štúdie z posledných rokov dokumentovali signifikantne vyššiu morbiditu a mortalitu hyponatriemických chorých v porovnaní s normonatriemickými. Morbidita a mortalita sú zároveň významne vyššie u neliečených v porovnaní s liečenými. Klinické dôsledky hyponatriémie pri SIADH môžeme rozdeliť podľa stupňa jej závažnosti. Najzávažnejším je edém mozgu s jeho príznakmi – slabosť, letargia, nauzea, vomitus a pri ďalšej progresii kŕče a kóma. Výskyt klinických príznakov obvykle závisí aj od rýchlosti poklesu natriémie. Z tohto dôvodu je potrebné poruchu čo najskôr odhaliť a adekvátne liečiť. Pritom liečba hyponatriémie je potrebná nielen pri akútnej a závažnej, ale aj pri chronickej a miernej hyponatriémii. Liečba hyponatriémie pri SIADH zahŕňa reštrikciu príjmu tekutín, kľúčkové diuretiká (aj v kombinácii s hypertonicným roztokom NaCl), demeclocyclin, ureu a lítium. V ostatných rokoch boli do klinickej praxe zavedené blokátory vazopresínových receptorov – vaptány, ktoré spôsobujú vylučovanie voľnej vody blokádu V1/V2 alebo len V2 receptorov. Predstavujú novú perspektívu v dlhodobej liečbe pacientov s chronickou, ale aj akútnou hyponatriémiou.

Kľúčové slová: hyponatriémia – syndróm neprimeranej sekrécie vazopresínu – vaptány

Hyponatraemia associated with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH) – options for treatment

Summary: Hyponatremia is the most common electrolyte imbalance in outpatients and hospital inpatients and the syndrom of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) is one of the common causes of euvolemic hyponatremia. Recent studies showed significantly higher mortality and morbidity of hyponatremic patients compared to normonatremic controls. Moreover the morbidity and mortality of hyponatremic patients significantly increases in nontreated in comparison to those with the therapy. Clinical consequences of hyponatremia in SIADH could be divided according to stage of the disorder. The cerebral oedema with its symptoms (letargy, weakness, nausea, coma) is the most dangerous clinical feature. Clinical symptoms of hyponatremia also depend on how rapid the change of natremia is. Therefore the early diagnosis of disturbance and treatment are necessary. Not only acute but also chronic hyponatremia must be treated. In the correction the restriction of water intake, loop diuretics (together with hypertonic solution of NaCl), demeclocyclin, urea and lithium can be used. The blockers of vasopressin receptors – vaptans are perspective in treatment of patients with hyponatremia.

Key words: hyponatremia – syndrom of inappropriate secretion of antidiuretic hormone – vaptans

Úvod

Hyponatriémia (pokles sérového sodíka – S-Na pod 135 mmol/l) je najčastejšie sa vyskytujúcou elektrolytovou poruchou, a to u ambulantných, tak aj u hospitalizovaných pacientov [1]. V prípade hospitalizovaných pacientov sa jedná zväčša o závažné prípady hyponatriémie. V posledných rokoch záujem o túto elektrolytovú poruchu výrazne vzrástol, pretože viaceré štúdie ukázali, že hyponatriémia je veľmi často nerozpoznaná a často ani nie je

adekvátne liečená, prípadne nie je liečená vôbec. Viaceré publikované práce ukázali signifikantne vyššiu morbiditu a mortalitu chorých so zníženým sérovým sodíkom oproti pacientom normonatriemickým. Dokonca zvýšená morbidita a mortalita bola dokázaná aj u chorých s miernou hyponatriémiou. Z tohto dôvodu je potrebné túto poruchu čo najskôr odhaliť a adekvátne aj liečiť [2].

Zatiaľ čo hyponatriémia je najčastejšou elektrolytovou poruchou vyskytu-

júcou sa až u 30 % hospitalizovaných pacientov, syndróm neprimeranej sekrécie vazopresínu (SIADH) predstavuje jednu z najčastejších príčin hyponatriémie.

Prevalencia hyponatriémie

Hyponatriémia je relatívne častým laboratórnym nálezom aj v ambulantnej sfére. V randomizovanej skupine zdravých starých osôb sa vyskytovala hyponatriémia, t.j. pokles S-Na pod 135 mmol/l v 4 %, zatiaľ čo v dánskej

štúdií bola prevalencia vyššia (11 %), ak sa použila hranica pre hyponatriémiu 137 mmol/l [2,3]. U hospitalizovaných chorých je incidencia hyponatriémie ešte vyššia a je obvykle študovaná v selektovaných skupinách chorých podľa základného ochorenia. Štúdia u 7 965 chorých s pneumóniou dokumentovala až 8% výskyt hyponatriémie, ktorá sa vyvinula počas hospitalizácie. Hannon a Thompson ukázali, že až 56 % pacientov so subarachnoidálnym krvácaním malo počas hospitalizácie dokumentovanú hyponatriémiu a u 20 % z nich bol pokles sodíka v sére pod 125 mmol/l, t.j. hyponatriémia bola závažná [2].

Mortalita pri hyponatriémii

Gill et al vo svojej štúdií zistili u hyponatriemických chorých s hladinou sodíka pod 125 mmol/l signifikantne vyššiu mortalitu oproti eunatriemickým pacientom (28 % vs 9 %, $p < 0,01$). Táto štúdia ukázala, že riziko mortality stúpa s poklesom natriémie a u pacientov s hladinou S-Na pod 115 mmol/l bola mortalita až 50 % [4]. Práca Claytona et al sa zaoberala nemocničnou mortalitou a ukázala, že 20 % chorých so S-Na pod 125 mmol/l zomrelo v nemocnici a 45 % zomrelo do 6 mesiacov [5].

Iní autori sa zaoberali aj mortalitou hyponatriemických chorých v závislosti na liečbe hyponatriémie. Väčšina z týchto štúdií potvrdila, že neliečení chorí mali signifikantne vyššiu mortalitu v porovnaní s pacientmi, u ktorých bola hyponatriémia korigovaná (37 % vs 13 %). Na základe týchto výsledkov možno povedať, že hyponatriémia výrazne skracuje život pacientov a z tohto dôvodu je veľmi dôležité včas identifikovať túto elektrolytovú poruchu a podľa možnosti ju aj liečiť [2].

Euvolemická hyponatriémia

Euvolemická (normovolemická) hyponatriémia tvorí najčastejšiu príčinu hyponatriémie u hospitalizovaných pacientov. Je charakterizovaná normálnym alebo mierne zvýšeným obje-

mom extracelulárnej tekutiny, a teda znížením koncentrácie S-Na pri zachovaní normálnych objemov krvnej plazmy. To môže byť spôsobené jednak chorobnými stavmi, ako aj medikamentóznou liečbou. Dochádza ku klinicky nedetekovateľnému zvýšeniu objemu ECT bez vzniku edémov a iných príznakov. Jej najčastejšou príčinou je neadekvátna sekrécia vazopresínu, ale môže sa vyskytovať aj pri hypotyreóze, primárnej polydipsii a pri deficite adrenokortikotropného hormónu (ACTH) [6,7].

Syndróm neprimeranej sekrécie vazopresínu (SIADH)

Roku 1957 Schwartz et al publikovali prvý jasný dôkaz SIADH u pacienta s bronchogénnym karcinómom a následne bol tento syndróm popísaný u viacerých ochorení, hlavne mozgových a pľúcnych. **Syndróm neprimeranej sekrécie vazopresínu (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – SIADH, Schwartz-Bartterov syndróm)** je charakterizovaný vzhľadom na osmotický a objemový stav organizmu zvýšenou sekréciou vazopresínu. Tá pretrváva aj napriek výraznému zníženiu plazmatickej osmolality (hypervazopresinizmus). Pri pokračujúcom prijíme hypotonických tekutín má zvýšená sekrécia vazopresínu za následok nadmernú retenciu vody v organizme, čo sa prejaví klinicky dilučnou hyponatriémiou ($S-Na < 130$ mmol/l) a zvýšenou nátriúriou ($U_{Na}V > 20$ mmol/l) u klinicky euvolemických pacientov [1]. V tab. 1 sú uvedené hlavné znaky a diagnostické kritériá SIADH.

Aj napriek tomu, že u chorého s SIADH klinicky nedetektujeme expan-

ziu objemu extracelulárnej tekutiny, mierne zvýšenie objemu ECT však vedie k zvýšeniu sekrécie atriálneho nátriuretického peptidu (ANP), eventuálne aj inhibítora Na-K ATPázy, čo sa prejaví zvýšením nátriúrezy (tzv. **sodium escape**). Moč pritom nemusí byť koncentrovaná a prejavom SIADH je aj zvýšenie U_{osm} nad 100 mOsm/kg pri pravej hyponatriémii.

V prípade euvolemickéj hyponatriémie je dôležité odlišiť deficit ACTH, ktorý sa manifestuje iba deficitom glukokortikoidov, ale nie deficitom aldosterónu. Keďže kortizol je potrebný pre exkréciu voľnej vody, deficit glukokortikoidov je teda spojený s retenciou voľnej vody a vývojom hyponatriémie s obrazom podobným SIADH. Pacienti s deficitom ACTH, resp. kortizolu, majú zvýšené hladiny vazopresínu v plazme, ktoré ďalej participujú na retencii voľnej vody. Liečba glukokortikoidmi vedie k supresii AVP sekrécie s následnou exkréciou voľnej vody a k úprave sérového sodíka [2,6,7].

Diagnostika SIADH

Diagnostické kritériá SIADH sú uvedené v tab. 1. Základným kritériom je zníženie sérovej osmolality pod 280 mOsm/kg, resp. zníženie koncentrácie sodíka v sére pod 134 mmol/l. V dôsledku zvýšenej exkrécie sodíka obličkami (koncentrácia Na v moči stúpa na viac ako 40 mmol/l) stúpa osmolalita moču nad 100 mOsm/kg. Pacient je klinicky euvolemický. Rovnako musíme vylúčiť ostatné príčiny euvolemickéj hyponatriémie, t.j. hypotyreózu alebo deficit glukokortikoidov a diuretik [1,6].

Stanovenie hladiny AVP síce nie je diagnostickým kritériom SIADH, a teda

Tab. 1. Hlavné diagnostické kritériá SIADH [2].

1. $S_{osm} < 280$ mOsm/kg alebo $S-Na < 134$ mmol/l
2. $U_{osm} > 100$ mOsm/kg
3. pacient je klinicky euvolemický, t.j. nemá opuchy
4. $U_{Na}V > 40$ mmol/l
5. vylúčenie hypotyreózy, deficitu glukokortikoidov a vplyvu diuretickej liečby

nie je nevyhnutné pre jeho diagnózu, za určitých okolností môže byť koncentrácia vazopresínu v krvi nápomocná. Pri stanovení AVP v plazme však narážame na viaceré preanalytické a analytické problémy. Už samotný odber na vazopresín je problematický z dôvodu značnej nestability, resp. krátkeho biologického polčasu vazopresínu. Pri analytickom spracovaní vzorky je problémom jednak nízka plazmatická koncentrácia a väzba na trombocyty. Z technického hľadiska zatiaľ nie sú pre testovanie vhodné assaye.

Potenciálnu alternatívu k pomerne nevhodnému meraniu koncentrácie vazopresínu poskytuje meranie koncentrácie copeptinu. Copeptin je 39aminokyselínový glykopeptid, ktorý vzniká z toho istého prekursorového peptidu ako AVP a je uvoľňovaný v ekvimolárnych koncentráciách spolu s AVP. Je na rozdiel od AVP vysoko stabilný. Jeho zvýšenú koncentráciu pozorujeme pri deplécii sodíka, SIADH a objemovej expanzii. V súčasnosti už existujú komerčne vyrábané assaye pre určovanie titra copeptinu v krvnej plazme alebo sére [8].

Príčiny SIADH

Hlavné príčiny SIADH sú uvedené v tab. 2 a zahŕňajú malígne ochorenie s paraneoplastickou produkciou AVP/ADH, ochorenia pľúc, CNS, veľké množstvo liekov a iné.

Klinické dôsledky SIADH

Pokiaľ je u pacienta zachovaná regulácia príjmu tekutín aktiváciou a inhibíciou pocitu smädu, nevedie hypervazopresinizmus ku žiadnym klinickým abnormalitám. Za normálnych okol-

ností pri poklese osmolality dochádza k prirodzenému útlmu pocitu smädu. V prípade pacientov, ktorých vek alebo zdravotný stav neumožňuje prirodzenú reguláciu príjmu tekutín pocitom smädu (**dojčatá, pacienti vo vysokom veku, závažné stavy s poruchami vedomia, resp. pacienti v bezvedomí**) môže dôjsť ku klinickej manifestácii SIADH. Z toho vyplýva, že väčšina prípadov závažnej hyponatriémie je iatrogénneho pôvodu a vzniká z nerešpektovania prítomnosti hypervazopresinizmu. **Najlepšou prevenciou hyponatriémie v prítomnosti hypervazopresinizmu by teda malo byť uvážené podávanie tekutín.**

Medzi klinické dôsledky hyponatriémie pri SIADH patria hlavne edém mozgu s jeho príznakmi – slabosť, letargia, nauzea, vomitus a pri ďalšej progresii kŕče a kóma. Mierna forma chronickej hyponatriémie vykazuje u pacientov vyššiu mortalitu [9].

Klinické dôsledky hyponatriémie pri SIADH môžeme teda rozdeliť podľa stupňa jej závažnosti. Pri miernej stupni, keď hodnoty koncentrácie S-Na dosahujú asi 130 mmol/l a viac, obvykle nepozorujeme žiadne symptómy. Pri hodnotách v rozmedzí 125–130 mmol/l je možné pozorovať anorexiu, nauzeu, vomitus a bolesti brucha. Pri výraznejšom znížení S-Na na 115–125 mmol/l sa môže vyskytnúť agitovanosť, konfúzie, halucinácie a ďalšie príznaky neurologického charakteru. Hladina S-Na pod 115 mmol/l predstavuje emergentnú situáciu, pri ktorej dochádza ku kŕčom a pacient upadá do kómy [2].

Výskyt klinických príznakov obvykle závisí aj od rýchlosti poklesu hypona-

triémie. **Akútna hyponatriémia** sa zaraďuje medzi urgentné stavy s vysokou morbiditou a mortalitou. Autopicky je možné nájsť príznaky mozgového edému. V prípade dlhšie trvajúcej hyponatriémie (nad 24 hod) mozgové bunky produkciou osmoticky aktívnych, tzv. idiogénnych molekúl, edém mozgu zredukujú. To je príčinou toho, prečo pacienti **chronickú hyponatriémiu** dobre tolerujú a príznaky sa u nich začínajú objavovať až pri poklese koncentrácie S-Na pod 115 mmol/l. Dochádza teda k adaptácii mozgu na zníženú osmolalitu. Chronická hyponatriémia je zväčša asymptomatická. Práce z posledných rokov však dokumentovali, že postmenopauzálna pacientka s hyponatriémiou majú 4krát častejšie riziko pádov, a teda aj fraktúr, pretože sa u nich pozorujú abnormality chôdze a držania tela. Taktiež sa uvádzajú aj poruchy kognitívnych funkcií a všeobecne vyššia mortalita oproti normonatriemickej populácii [10,11].

Liečba hyponatriémie indukovanej SIADH

Liečba hyponatriémie zahŕňa viaceré farmakoterapeutické možnosti. Základom liečby je však redukcia príjmu tekutín s denným príjmom na 800–1 200 ml denne. Obvykle však reštrikcia tekutín nestačí na úpravu hyponatriémie, preto je potrebná aj farmakologická liečba.

Z medikamentózných prostriedkov je na liečbu možné využiť **demeclocylín**, ktorý blokuje antidiuretické účinky vazopresínu. Pri jeho použití sa asi u 60 % pacientov rozvinie nefrogénny diabetes insipidus. Maximum účinku demeclocylínu je 2–5 dní. Nevýhodou je však to, že liek je nefrotoxický a pri liečbe vzniká aj riziko hypernatriémie. U nás nie je dostupný [7,12].

Ďalšou možnosťou je **lithium carbonicum**, ktoré je však rizikovejšie kvôli svojej vyššej toxicite a menšej spoľahlivosti. Rovnako ako demeclocylín, aj lithium spôsobuje nefrogénny diabetes insipidus (v praxi asi u 30 % pacientov), ktorý však nie je vždy reverzibilný.

Tab. 2. Najčastejšie príčiny SIADH.

Malígne ochorenia:	malobunkový karcinóm pľúc, karcinómy GIT, pankreasu, lymfómy, leukémie a pod.
Lieky:	desmopresín, SSRi, prostaglandíny, antidepresíva, fenotiazíny, chinolóny, cyklofosfamid, vincristin
Pľúcne ochorenia:	pneumónie, TBC, umelá pľúcna ventilácia a pod.
Intrakraniálne procesy a ochorenia CNS:	tumory, abscesy, meningitídy, Guillain-Baré atď.
Iné príčiny:	sclerosis multiplex, porfýria, AIDS

V niektorých krajinách a centrách sa používa **urea**, ktorá umožňuje zabrániť CNS komplikáciám v podobe myelinolýzy. Štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hyponatriémie ureou bola efektívna a chránila pred myelinolýzou.

Furosemid je efektívny pri rýchlej korekcii hyponatriémie pri SIADH, ale v dlhobnej terapii je jeho použitie limitované, pretože diuréza ním indukovaná obsahuje aj natriurézu, čo môže niekedy zhoršiť hyponatriémiu. Pri akútnej aplikácii furosemidu je najvhodnejšie jeho podanie spolu s hypertonickým roztokom NaCl. Podávame ho v dávke 40–80 mg denne spolu s doplnkom Na (3 g denne). Je možné podať aj hyperosmolárne roztoky, napr. 10–20% manitol, pričom sledujeme diurézu [12].

V prípade extrémne nízkych sérových koncentrácií sodíka (pod 100 mmol/l) je možné podať hypertonický roztok NaCl i.v. infúzne pomaly, resp. v kombinácii s furosemidom. Izotonický roztok NaCl podávame v prípade, ak nie je možné odlíšiť euvoľémiu od hypo-voľémie. Hypertonický 3–5% NaCl podávame pri závažnej hyponatriémii a ak sa vyskytnú neurologické príznaky. Využíva sa len pri akútnych stavoch. Je nutné regulovať stúpanie S-Na tak, aby koncentrácia **nestúpala viac ako 0,5 mmol/l/hod**. V opačnom prípade hrozí riziko myelinolýzy. Celkovo je teda možné docieľiť nárast S-Na o 12 mmol/l v priebehu prvých 24 hod. Počas nasledujúcich 24 hod je potrebné stúpanie S-Na ešte viac spomaliť, a to tak, že po 48 hod sa docieľi korekcia o 18 mmol/l. Riziko myelinolýzy výrazne stúpa u alkoholikov, podvyživených jedincov a mladých štíhlych žien.

V posledných rokoch sa do klinickej praxe uviedli **antagonisty AVP receptorov** – tzv. **vaptány**. Označujú sa tiež ako aquaretiká, pretože zabraňujú reabsorpcii vody v renálnych tubuloch, pričom neovplyvňujú exkréciu solútov Na a K. Ako prvé boli uvedené do praxe blokátory V1/V2 receptorov – **conivaptan**, ktorý sa v súčasnosti používa

len na akútne zvládnutie hyponatriémie intravenózne. Medzi V2 antagonisty patria **tolvaptan**, **mozavaptan**, **lixivaptan**, **sataavaptan**, ktoré sa používajú pri liečbe hyponatriémie indikovanej SIADH, ale klinické skúšky potvrdili ich efektivitu aj pri liečbe hyponatriémie pri cirhóze pečene. V štúdií SALT1 a SALT2 u pacientov s euvoľemickou a hypervolemicickou hyponatriémiou po podávaní tolvaptanu došlo k významnému vzostupu sérového nátría už po 4 dňoch a toto zvýšenie pretrvávalo počas 30 dní podávania lieku. Po vynechaní tolvaptanu došlo znova k poklesu S-Na na pôvodné hodnoty. Nežiaducimi účinkami boli hlavne smäd, suchosť v ústach, zriedkavo dehydratácia, ARI, hypernatriémia [13–15].

Je treba zdôrazniť, že liečba závažnej hyponatriémie je spojená s vysokou morbiditou a mortalitou. Pri urýchlenej a nesprávnej korekcii chronicky nízkého S-Na (pod 115 mmol/l) rôznymi spôsobmi je možné spôsobiť **centrálnu pontínnu a extrapontínnu myelinolýzu, tzv. osmotický demyelinizačný syndróm**, pri ktorom sa rozvinie mozgový edém a následne sa dostavia krčce až kóma. Najčastejšie sa syndróm rozvinie 2–4 dni po nesprávnej korekcii hyponatriémie a predstavuje vysoké riziko úmrtia. Je možné ho identifikovať na základe MRI vyšetrenia mozgu. Riziko neuropatologických komplikácií pri korekcii sa zvyšuje, ak je korekcia prírychla a natriémia stúpa 0,6 mmol/l/hod, teda o 14 mmol/deň [16].

Záver

Syndróm neprimeranej sekrécie vazopresínu (SIADH) sa považuje za najčastejšiu príčinu euvoľemickej hyponatriémie. Pre správnu a adekvátnu liečbu je nevyhnutná správna diagnóza a správny odhad objemu ECT. Štúdie z posledných rokov ukázali, že liečba hyponatriémie je potrebná nielen pri akútnom poklese S-Na, ale aj pri chronickej a aj miernej hyponatriémii. Popri doteraz používaných terapeutických modalitách sa za výrazný pokrok považujú antagonisty AVP receptorov – vap-

tány, ktoré navodením vodnej diurézy predstavujú účinnú liečbu hyponatriémie, prevažne pri SIADH, a to aj v dlhodobom používaní.

Literatúra

1. Dzúrik R, Fedelešová V. Poruchy bilancie vody a elektrolytov. In: Ďuriš I et al (eds). Princípy internej medicíny 2. časť. Bratislava: SAP 2001; 1344–1348.
2. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. Eur J Endocrinol 2010; 162 (Suppl 1): S5–S12.
3. Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR et al. Mild hyponatremia carriers a poor prognosis in community subjects. Am J Med 2009; 122: 679–686.
4. Gill G, Huda B, Boyd A et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia – a hospital based study. Clin Endocrinol 2006; 65: 246–249.
5. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. QJM 2006; 99: 505–511.
6. Trejbalová L, Podoba J. Syndróm inadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu. Interná Med 2005; 5: 9–12.
7. Fenske W, Störk S, Blechschmidt A et al. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 123–129.
8. Fenske W, Alolio B. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: diagnostic and therapeutic advances. Horm Metab Res 2010; 42: 691–702.
9. Zietse R, van der Lubbe N, Hoorn EJ. Current and future treatment options in SIADH. NDT Plus 2009; 2 (Suppl 3): iii12–iii19.
10. Hoorn EJ, van der Lubbe N, Zietse R. SIADH and hyponatraemia: why does it matter? NDT Plus 2009; 2 (Suppl 3): iii5–iii11.
11. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. J Bone Miner Res 2010; 25: 554–563.
12. Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. Eur J Endocrinol 2010; 162 (Suppl 1): S13–S18.
13. Schrier RW, Gross P, Gheorghade M et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med 2006; 355: 2099–2112.
14. Murphy T, Dhar R, Diringier M. Conivaptan bolus dosing for the correction of hyponatremia in the neurointensive care unit. Neurocrit Care 2009; 11: 14–19.
15. Li-NG M, Verbalis JG. Conivaptan: Evidence supporting its therapeutic use in hyponatremia. Core Evidence 2009; 4: 83–92.
16. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM et al. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. J Am Soc Nephrol 1994; 4: 1522–1530.

prof. MUDr. Ivica Lazúrová, CSC.

www.lf.upjs.sk

e-mail: ivica.lazurova@upjs.sk

Doručeno do redakcie: 12. 7. 2011