

Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős
Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

**Egészségügyi szakmai irányelv – A hyponatraemia
diagnosztikájáról és kezeléséről**

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002018
Megjelenés dátuma:	év. hónap. nap (Közlönykiadó adja meg)
Érvényesség időtartama:	2016. 12. 01. – 2021. 12. 01.
Kiadja:	Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	4
III. HATÓKÖR	4
IV. MEGHATÁROZÁSOK	4
1. Fogalmak.....	4
2. Rövidítések.....	5
3. Bizonyítékok szintje	5
4. Ajánlások rangsorolása	5
V. BEVEZETÉS	5
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása.....	5
2. Felhasználói célcsoport.....	6
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel	6
VI. AJÁNLABOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE.....	7
Ellátási folyamat algoritmus (ábrák)	26
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLABOK ALKALMAZÁSÁHOZ	28
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	28
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	28
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	28
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	29
IX. IRODALOM.....	29
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	32
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja	32
2. Irodalomkeresés, szelekció	32
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja	32
4. Ajánlások kialakításának módszere	33
5. Véleményezés módszere.....	33
6. Független szakértői véleményezés módszere	33
XI. MELLÉKLET.....	33
1. Alkalmazást segítő dokumentumok.....	33

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Nefrológia és dialízis Tagozat

Dr. Deák György, belgyógyász, nefrológus, osztályvezető főorvos, Uzsoki Utcai Kórház, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának Oktató Kórháza, III. Belgyógyászati – Nephrologiai Osztály, Budapest, Magyar Nephrologiai Társaság Felügyelő Bizottságának Elnöke, a Nefrológia és Dialízis Tanács tagja, társszerző

Dr. Haris Ágnes, belgyógyász, nefrológus, főorvos, Szent Margit Kórház, II. Belgyógyászat - Nephrologiai Osztály, Budapest, a Magyar Nephrologiai Társaság Vezetőségének tagja, társszerző

Dr. Reusz György, gyermekgyógyász, nefrológus, egyetemi tanár, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest, a Magyar Nephrologiai Társaság Elnöke, a Nefrológia és Dialízis Tagozat tagja, társszerző

Dr. Cseprekál Orsolya, belgyógyász, nefrológus, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest, társszerző

Dr. Kóbor Krisztina, belgyógyász, nefrológus, FMC Nephrologiai Központ, Miskolc, társszerző

Dr. Kis Éva, gyermekgyógyász, gyermekradiológus, radiológus, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest, társszerző

Dr. Brasnyó Pál, belgyógyász, nefrológus, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum Pécsi Tudományegyetem, Pécs, társszerző

Dr. Dolgos Szilveszter, belgyógyász, nefrológus, II. Belgyógyászat, Fővárosi Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest, társszerző

Dr. Mezősi Emese, belgyógyász, endokrinológus, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek Tagozat

Dr. Karádi István, tagozatvezető, véleményező

2. Geriátria és Krónikus Ellátás Tagozat

Dr. Bakó Gyula, tagozatvezető, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

1. Betegszervezet megnevezése

-

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:**1. Egyéb szervezet megnevezése**

-

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:**1. Magyar Nephrológiai Társaság,**

Dr. Mátyus János, belgyógyász, nefrológus, egyetemi docens, osztályvezető, a Magyar Nephrológiai Társaság Vezetőségének tagja, a fejlesztőcsoportban szakértő, véleményező

Független szakértő(k):

Dr. Ladányi Erzsébet, belgyógyász, nefrológus, orvosigazgató, a Magyar Nephrológiai Társaság alelnöke, a Nefrológia és dialízis országos minőségügyi szakfőorvosa, fejlesztőcsoportban szakértő, véleményező

Dr. Mátyus János, belgyógyász, nefrológus, egyetemi docens, osztályvezető, a Magyar Nephrológiai Társaság Vezetőségének tagja, a fejlesztőcsoportban szakértő, véleményező

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	A só- és vízháztartás zavarai: Hyponatraemia
Ellátási folyamat szakasza(i):	Diagnosztika, kezelés
Érintett ellátottak köre:	Hyponatraemiában szenvedő felnőttek
Érintett ellátók köre	
Szakterület:	0100 Belgyógyászat
Egyéb specifikáció:	Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Hyponatraemia: A hyponatraemia a klinikai gyakorlatban a leggyakrabban előforduló folyadék és elektrolit zavarral járó kórkép. Definíció szerint hyponatraemiáról beszélünk, ha a szérum nátrium koncentráció ≤ 135 mmol/L. A

hyponatraemia járhat emelkedett-, normális-, vagy csökkent szérum osmolalitással. Hypotoniás hyponatraemia akkor áll fenn, ha csökkent, azaz 275 mOsm/kg alatti a szérum osmolalitás. Jelen irányelv ismerteti az emelkedett-, vagy normális szérum osmolalitással járó hyponatraemia okait, majd részletesen tárgyalja a hypotoniás hyponatraemia differenciál diagnosztikáját és kezelését.

2. Rövidítések

ERBP: European Renal Best Practice

EMA: European Medicines Agency

Na: nátrium

K: kálium

V: volumen

SIADH: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – A nem megfelelő antidiuretikus hormon termelés tünetegyüttese

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjének besorolása a GRADE beosztás alapján történt, mely a bizonyítékokat azok minősége alapján rangsorolja:

A: jó minőségű bizonyíték: további klinikai vizsgálatoktól nem várható, hogy megváltoztassák az állásfoglalást

B: közepes minőségű bizonyíték: további klinikai vizsgálatok befolyásolhatják az állásfoglalást

C: gyenge minőségű bizonyíték: további klinikai vizsgálatok jelentősen befolyásolhatják az állásfoglalást

D: nagyon gyenge minőségű bizonyíték: nagyon bizonytalan az állásfoglalás

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolása a GRADE beosztás alapján történt:

1: Erős állásfoglalás: „Ajánlott”: A legtöbb betegnek az ajánlott eljárásban kell részesülnie.

2: Gyenge állásfoglalás: „Javasolt”: A választandó eljárást az adott beteg egyéni jellemzői befolyásolhatják.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A hyponatraemia az elektrolit- és folyadékháztartás leggyakrabban előforduló zavara, mely a sürgősséggel történő kórházi felvételek 15-20%-ának háttérében 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 rizikó és a kórházi tartózkodás időtartamának növekedését eredményezi a betegségek széles spektrumával jelentkező páciensek körében. A kórházba történő felvételkor észlelt hyponatraemia mértékével arányosan növekszik a kórházon belüli halálozás rizikója; a felvételkor mért 125 mmol/l-es szérum nátrium szint esetén a mortalitási rizikó közel 2,5-szöröse a 145 mmol/l-es nátrium szinttel felvett betegekének [2]. A hyponatraemia a kórházon kívüli halálozás rizikóját is növeli: 130 mmol/l alatti szérum nátrium szint előfordulása esetén a halálozás rizikója 5,5 év alatt közel a kétszerese a normális szérum nátrium szinttel bíró betegekének [3]. Dacára a fentieknek, ellátása továbbra is problematikus. A legkülönbélebb kórképekben kialakuló hyponatraemia gyakori előfordulása, és az a tény, hogy a hyponatraemia kezelését végző klinikusok

szakmai háttere igen változatos, magyarázza, hogy a hyponatraemia diagnosztikájának és kezelésének egymástól eltérő intézményi- és szakmaspecifikus megközelítéseivel találkozhatunk.

2. Felhasználói célcsoport

Az ajánlások ismerete hasznos az egészségügyi ellátás szereplői, a finanszírozási és egészségpolitikai döntéshozók munkájához.

Az irányelv elolvasásával az ellátók és a felhasználók összefoglaló szakmai tájékoztatást kaphatnak a hyponatraemia diagnosztikájának és kezelésének hazai alkalmazhatóságáról.

A felhasználás célja:

- a diagnosztika és kezelés egységes szakmai alapelvek szerinti alkalmazása, minőségének javítása, országosan egyenletes színvonalú biztosítása;
- a beavatkozás eredményességének és biztonságának növelése, az egészségügyi ellátásminőségének javítása;
- a klinikai döntések megkönnyítése a hyponatraemia diagnosztikája és kezelése során;
- a beavatkozás klinikai hatásosságának, hatékonyságának javítása;
- a klinikai audit, a minőségbiztosítás, a belső minőségügyi rendszer és a szakmai ellenőrzés segítése;
- a betegirányítás, a társszakmák közötti kommunikáció javítása.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Azonosító:	-
Cím:	-
Nyomtatott verzió:	-
Elektronikus elérhetőség:	-

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k):	Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group
Tudományos szervezet:	European Renal Best Practice (ERBP)
Cím:	Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia [1]
Megjelenés adatai:	Nephrol Dial Transplant 2014;29 (Suppl 2):i1–i39.
Elérhetőség:	http://ndt.oxfordjournals.org/content/29/suppl_2/i1.full.pdf+html

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvvel.

Azonosító:	-
Cím:	-
Megjelenés adatai:	-
Elérhetőség:	-

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

1. Bevezetés

Az European Renal Best Practice (ERBP) 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.

Az ERBP 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. Az ERBP Irányelvet adaptálták a jelen irányelv fejlesztői a hazai gyakorlat számára. Az adaptálás folyamata az alábbi fő lépéseket foglalta magába:

- bizonyos összefüggések mélyebb megvilágítása a gyakorlati lépések háttérének jobb megértése céljából,
- extracelluláris folyadéktúlterheléssel járó hyponatraemia esetén a kacsdiuretikumok alkalmazásával kapcsolatos szempontok áttekintése, és ajánlások adása,
- egyes, az ERBP Irányelvben nem tárgyalt klinikai helyzetekre (pl.: az ozmotikus demyelinizációs szindróma fokozott rizikója; hemodinamikai instabilitás hypovolaemiás hyponatraemia esetén; a kezelés hatására meginduló jelentős vízdiurézis miatt bekövetkező szérum nátrium szint gyors emelkedésének megelőzése) vonatkozó kezelési javaslatok adása,
- javaslat adása nem megfelelő antidiuretikus hormon termelés tünetegyüttesének (SIADH) *szelektált* eseteiben a vazopresszin receptor antagonisták kezelés alkalmazására, mely bár nincs összhangban az ERBP Irányelv azon állásfoglalásával, mely a SIADH *minden esetére kiterjedően* közepes mértékű hyponatraemia fennállásakor kerülendőnek tartja, míg jelentős mértékű hyponatraemia fennállásakor ellenjavallja a vazopresszin receptor antagonisták kezelést, azonban a hazai irányelv fejlesztői megalapozottnak, indokoltnak és biztonságosnak tartják ezt a kezelést egy rászoruló, szűkebb betegcsoport részére.

2. A hyponatraemia kórisméje

2.1. A hyponatraemia felosztása

2.1.1 A hyponatraemia biokémiai súlyosság alapján történő felosztása

„Enyhe mértékű” hyponatraemiáról beszélünk, ha a biokémiai úton, ionspecifikus

elektródával mért szérum nátrium szint 130-135 mmol/L közé esik.
„Közepes mértékű” hyponatraemiáról beszélünk, ha a biokémiai úton ionspecifikus elektródával mért szérum nátrium szint 125-129 mmol/L közé esik.
„Jelentős mértékű” hyponatraemiáról beszélünk, ha a biokémiai úton ionspecifikus elektródával mért szérum nátrium szint 125 mmol/L alatt van.

2.1.2 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 ezen beosztás szerint nem meghatározható, akkor krónikusnak tartandó, hacsak a klinikai vagy anamnesztikus adatok az ellenkezőjét nem bizonyítják (1. és 2. Táblázat).

2.1.3 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, úgy mint a szérum nátrium koncentráció, a hyponatraemia kialakulásának időtartama, a tünetek súlyossága, a szérum ozmolalitás és a volumen státusz. 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 agyödéma gyakrabban alakul ki, ha a hyponatraemia 48 óránál rövidebb idő alatt jön létre. Kísérletes adatok arra utalnak, hogy az agy megközelítőleg 48 óra alatt képes alkalmazkodni a hypotóniás környezethez. Mielőtt ez megtörténne, az alacsony extracelluláris ozmolalitás szabadvíz áramlást indukál a sejtek felé, ami növeli az agyödéma kockázatát. Amennyiben az adaptáció végbement, az agysejtek károsodásának veszélye ismét fennáll, ha a szérum nátrium koncentráció túl gyorsan emelkedik. A neuronokat borító myelinhüvely károsodását ozmotikus demyelinizációs szindrómának nevezzük. Eszerint fontos különbséget tenni akut és krónikus hyponatraemia között annak eldöntésére, hogy az azonnali agyödéma vagy az ozmotikus demyelinizáció kockázata nagyobb. A klinikai gyakorlatban, különösen sürgősségi osztályon a hyponatraemia időbeli lefolyása gyakran 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.

Az agyödéma 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 agresszívebb terápia alkalmazása indokolt. Mindamellett 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 tünetei 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 hyperolaemiával; számos tradicionális diagnosztikus algoritmus a folyadékháztartás klinikai vizsgálatán alapul. A volumenstátusz klinikai vizsgálattal történő meghatározásának szenzitivitása és specificitása 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 volumenstátusz meghatározása.

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

2.2 A hypotoniás hyponatraemia igazolása, a nem hypotoniás hyponatraemia kizárása

Ajánlás1

Ajánlott a szérumban a glukóz szint mérése azért, hogy a hyperglycaemia okozta hyponatraemiát kizárjuk; magas szérumban a glukóz érték esetén a mért szérumban a nátrium szintet a szérumban a glukóz értékére korigálni kell. (1D) [1]

Ajánlás2

275 mOsm/kg alatti szérumban ozmolalitás mindig hypotoniás hyponatraemiára utal. (Ajánlási szint nélkül) [1]

Ajánlás3

A „hypotoniás hyponatraemia” kórisméje akkor állítható fel, ha „nem-hypotoniás hyponatraemia” a 3. Táblázatban foglaltak alapján kizárható. (Ajánlási szint nélkül) [1]

Hyperglycaemia esetén a korigált szérumban a nátrium koncentráció az alábbi képlettel számítható ki:

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

[Na⁺]: szérumban a nátrium koncentráció

Ez azt jelenti, hogy a fiziológiás 5,5 mmol/L szérumban a glukóz koncentráció felett minden további 5,5 mmol/L-es szérumban a glukóz emelkedés esetén a mért szérumban a nátrium koncentrációhoz további 2,4 mmol/L-t kell hozzáadni.

2.3 Milyen paraméterek alkalmazhatók a hypotoniás hyponatraemia etiológiájának tisztázására? (1. Ábra)

Ajánlás4

Első lépésként a vizelet ozmolalitás eseti vizeletből történő vizsgálata

ajánlott. (1D) [1]

Ajánlás5

Ha a vizelet ozmolalitás ≤ 100 mOsm/kg, a hypotoniás hyponatraemia oka vízterhelés. (1D) [1]

Ajánlás6

Ha a vizelet ozmolalitás > 100 mOsm/kg, ajánlott a nátrium koncentráció egyidejű meghatározása a vérből és az eseti vizeletből. (1D) [1]

Ajánlás7

Ha a vizelet nátrium koncentráció ≤ 30 mmol/L, a hypotoniás hyponatraemia okaként alacsony effektív keringő artériás volumen valószínűsíthető. (2D) [1]

Ajánlás8

Ha a vizelet nátrium koncentráció > 30 mmol/L, javasolt az extracelluláris folyadék mennyiségének klinikai meghatározása a hyponatraemia további lehetséges okainak elkülönítésére. (2D) [1]

Ajánlás9

Vazopresszin meghatározás nem javasolt a SIADH diagnózisának megerősítésére. (2D) [1]

Gyakorlati tanácsok:

- A laborvizsgálatok korrekten akkor értékelhetők, ha a vér és vizelet vizsgálat azonos időben történik.
- Gyakorlati szempontból a legjobb, ha a vizelet ozmolalitást és vizelet nátrium koncentrációt ugyanazon vizeletmintából határozzuk meg.
- Ha a fizikális vizsgálat nem utal jelentős extracelluláris folyadéknövekedésre, és a vizelet nátrium 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.
- A klinikai gyakorlatban az egyik leggyakoribb, hyponatraemiához vezető etiológiai tényező a túlzott diuretikus hatás, elsősorban thiazid vagy thiazid szerű diuretikum (indapamid) alkalmazása kapcsán. Ezen esetekben a diuretikumot azonnal el kell hagyni.
- Hypotoniás hyponatraemia hátterében primer és szekunder mellékvese elégtelenség is állhat.
- Vesebetegség esetén a hyponatraemia differenciáldiagnosztikája komplikált. Csakúgy, mint diuretikumok alkalmazása esetén, vesebetegségben a vese vizelet ozmolalitásának és a vizelet nátrium kiválasztásának a szabályozása károsodhat, mely egyfelől maga is oka lehet a hyponatraemiának, másfelől pedig diagnosztikus nehézséget okoz. Vesekárosodás esetén a vizelet ozmolalitása és nátrium koncentrációja 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.

3. A hypotoniás hyponatraemia kezelése

A szakmai irányelvek alkalmazásának módja

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

Az irányelv megfogalmazói szerint súlyos és középsúlyos tünetek esetén az agyödéma veszélye felülírja az ozmotikus demyelinizációs 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 pontok alatt ismertetett ajánlások általában nem alkalmazhatók enyhe mértékű hyponatraemia esetén. Alapvető fontosságú emellett, hogy az irányelv szerkesztői különbséget tesznek a célértékek és a határértékek között. Célértéknek tekintjük a kívánt eredményt, azt a szérum nátrium koncentráció változást, melyet elérni szándékozunk és elvárunk az alkalmazott kezelés során. Ezzel szemben, a határérték az a szérum nátrium koncentráció-változás, melyet nem akarunk túllépni, és amennyiben ez mégis megtörténik, gyors korrekciót célzó beavatkozás szükséges. Kiegészítésképpen szem előtt kell tartani azt is, hogy a „célérték”-ként ill. „határérték”-ként megadott abszolút számértékek mindig csak az adott beteg klinikai állapotával összefüggésben értelmezhetőek.

3.1. Súlyos tünetekkel járó hyponatraemia

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

Ajánlás10

150 ml 3%-os hipertóniás sóoldat azonnali intravénás beadása ajánlott 20 perc alatt. (1D) [1]

Ajánlás11

Javasoljuk a szérum nátrium koncentráció ellenőrzését 20 perc múlva, az ismételt, 20 perc alatt beadandó 150 ml 3%-os hipertóniás sóoldat alkalmazása mellett. (2D) [1]

Ajánlás12

Javasoljuk az előző lépés ismétlését kétszer, vagy addig, amíg a szérum

nátrium koncentráció változása az 5 mmol/L célértéket el nem éri. (2D) [1]

Ajánlás13

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

[1]

Ajánlás14

Volumenterhelés és/vagy balszívfél elégtelenség (nagyvérköri és/vagy kisvérköri pangás) tünetei esetén a 3%-os NaCl oldat infundálásával párhuzamosan parenterális Furosemid adása indokolt. (2D) [4, 5]

Súlyos tünetek esetén az Irányelv 3% NaCl azonnali adását ajánlja, az életveszély időveszteség nélküli elhárítása céljából. Pontosabban az időveszteség elkerülése miatt nem javasolt diagnosztikus lépéseket végezni ezen a ponton. Ugyanakkor veszélyt jelenthet a hipertóniás oldat adása egy volumen többlettel bíró és/vagy balszívfél elégtelenségben szenvedő beteg számára, ugyanis a hipertóniás oldat hatására a térfogat növekedni fog, ami a szívelégtelenség súlyosbodásához, tüdőödemához, légzési-keringési elégtelenséghez, életveszélyes állapothoz vezethet, mely furosemid adásával elkerülhető [4, 5]. A volumenterhelés és/vagy balszívfél elégtelenség klinikai jelei, tünetei fizikális vizsgálattal néhány perc alatt tisztázhatók, ezzel a vizsgálattal időveszteség nem keletkezik.

3.1.2. További kezelés, amennyiben a klinikai tünetek javultak az első óra alatt elért 5 mmol/l-es szérumban nátrium koncentráció emelkedés során - függetlenül attól, hogy a hyponatraemia akut vagy krónikus.

Ajánlás15

Ajánlott a hipertóniás sóoldat leállítása. (1D) [1]

Ajánlás16

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

Ajánlás17

Ajánlott a specifikus oki kezelés megkezdése (ha lehetséges) a nátrium koncentráció lehetőség szerinti stabilizálásának érdekében. (1D) [1]

Ajánlás18

Az első 24 órában összesen 10 mmol/L, azt követően pedig 24 óránként további 8 mmol/L a nátrium szint emelkedésének felső határa, amíg a szérumban nátrium koncentráció a 130 mmol/L-t el nem éri. (1D) [1]

Ajánlás19

A szérumban nátrium koncentráció ellenőrzése 6 és 12 óra elteltével javasolt, majd naponta, amíg a szérumban nátrium koncentráció a beállított kezelés mellett stabilizálódik. (2D) [1]

Ajánlás20

Amennyiben az ozmotikus demyelinizációs 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 (2D) [6]

Az Ajánlás18 limitálja 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-nél nagyobb. Vannak azonban olyan klinikai szituációk, ahol az átlagosnál nagyobb az ozmotikus demyelinizációs szindróma veszélye [6]. :

- [Na]_{se} ≤ 105 mmol/L
- Hypokalemia
- Alkoholizmus
- Malnutrició
- Idült májbetegség
- Hypoxia

Ezen esetekben az Ajánlás20-ban feltüntetett ütemű [Na]_{se} emelés ajánlott az ozmotikus demyelinizáció elkerülése érdekében.

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

Ajánlás21

3% hypertóniás sóoldat intravénás alkalmazása ajánlott további 1 mmol/L/h szérum nátrium koncentráció emelés céljából. (1D) [1]

Ajánlás22

A 3%-os hypertóniás sóoldat felfüggesztése ajánlott, ha a tünetek javulnak, ha a szérum nátrium koncentráció emelkedés (összességében) eléri a 10 mmol/L-t, vagy ha a szérum nátrium koncentráció eléri a 130 mmol/L értéket függetlenül, attól, hogy melyik változás valósul meg elsőként. (1D) [1]

Ajánlás23

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

Ajánlás24

Javasoljuk a szérum nátrium szint 4 óránkénti ellenőrzését, mindaddig, amíg a 3%-os hypertóniás sóoldatot intravénásan alkalmazzuk. (2D) [1]

Gyakorlati tanácsok:

- A hypertóniás 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 hypertóniás 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% hypertóniás sóoldat testsúly alapú (2ml/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 (pl. intubált, szedált beteg) nem lehetséges a tünetek javulásának megítélése. Ezekben az esetekben a 3.1.2 pontban leírt iránymutatást javasoljuk. (lásd 7.1.2 fejezet a részletes ERBP irányelvben)
- Ne feledkezzünk meg arról, hogy hypokalaemia esetén a hypokalaemia korrekciója hozzájárulhat a szérumszint nátrium koncentráció emelkedéséhez.
- A 3.1.3. pontban javasolt 1 mmol/L/h-ás szérumszint nátrium koncentráció emelkedés elérése céljából (lásd 7.1.3. fejezet a részletes ERBP irányelvben) az Adrogue-Madias képlet alkalmazható, annak figyelembevételével, hogy az aktuális emelkedés meghaladhatja a kalkulált emelkedést:

$$\text{Szérumszint Na változás} = \frac{\text{infúzió [Na+]} - \text{szérumszint [Na+]}}{\text{teljes test víztartalom} + 1}$$

Hypokalaemia esetén:

$$\begin{aligned} \text{Szérumszint Na változás} &= \\ &= \frac{(\text{infúzió [Na+]} + \text{infúzió [K+]}) - \text{szérumszint [Na+]}}{\text{teljes test víztartalom} + 1} \end{aligned}$$

† [Na+], nátrium koncentráció mmol/L; [K+], kálium koncentráció 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.

- Az Adrogue-Madias képlet a fent leírt formában az 1 liternyi infúzió adásának hatására bekövetkező szérumszint nátrium ([Na]_{se}) szint változást adja meg. Ettől eltérő mennyiségű infúzió adása esetén a képlet:

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

$\Delta [\text{Na}]_{\text{se}}$: a szérumszint nátrium szint változása (mmol/l), V_{inf} : az infúzió mennyisége (l), $[\text{Na}]_{\text{inf}}$: az infúzió nátrium koncentrációja (mmol/l), $[\text{K}]_{\text{inf}}$: az infúzió kálium koncentrációja (mmol/l).

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

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

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

Az infúzió kálium tartalmát 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.

Ajánlás25

Annak megítélésére, hogy a diurézis 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. (Ajánlási szint nélkül)**

Gyakorlati tanácsok:

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

$$[2] \quad \text{Elektrolit mentes víz clearance: } V_{viz} [1 - ([Na]_{viz} + [K]_{viz}) / [Na]_{se}]$$

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

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

Az elektrolit mentes víz clearance képletéből adódik, hogy egy 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

Az alábbi képlet írja le a nátrium tartalmú infúzió adás és a diuresis következtében kialakuló $[Na]_{se}$ változást (7):

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

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

3.2. Közepesen súlyos tünetekkel járó hyponatraemia**Ajánlás26**

Az azonnali gyors kivizsgálás megkezdése ajánlott. (1D) [1]

Ajánlás27

Lehetőség szerint függesszük fel a hyponatraemia kialakulásához hozzájáruló vagy azt előidéző gyógyszerek adását és az egyéb, hyponatraemiához vezető tényezőket. (Ajánlási szint nélkül) [1]

Ajánlás28

Javasolt oki terápia alkalmazása. (1D) [1]

Ajánlás29

Javasolt egyszeri 150 ml 3%-os hypertóniás sóoldat azonnali alkalmazása 20 perc alatt. (2D) [1]

Ajánlás30

Célként 5 mmol/L/24h szérum nátrium koncentráció emelkedés elérése javasolt. (2D) [1]

Ajánlás31

A szérum nátrium koncentráció-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 szérum nátrium a 130 mmol/L koncentrációt el nem éri. (2D) [1]

Ajánlás32

Javasoljuk a szérum nátrium koncentráció ellenőrzését az 1. a 6. és a 12. órában. (2D) [1]

Ajánlás33

További diagnosztikus lépések javasoltak a tünetek okának tisztázására, amennyiben a tünetek nem javulnak a szérum nátrium koncentráció emelkedésével. (2D) [1]

Ajánlás34

Javasoljuk, hogy a beteg állapotát súlyos tünetekkel járó hyponatraemiaként kezeljük, ha a szérum nátrium koncentráció az alapbetegség kezelése ellenére tovább csökken. (2D) [1]

Ajánlás35

Amennyiben az ozmotikus demyelinizációs szindróma esélye jelentős, a $[Na]_{se}$ emelésének üteme az Ajánlás20 szerint történjen. (Ajánlási szint nélkül)

3.3. Akut hyponatraemia súlyos vagy közepesen súlyos tünetek nélkül**Ajánlás36**

Meg kell győződni arról, hogy a szérum nátrium koncentráció mérését a korábbiaknak megfelelő módszerrel végezték, és nem történt a minta kezelésével kapcsolatos hiba. (Ajánlási szint nélkül) [1]

Ajánlás37

Lehetőség szerint függesszük fel a hyponatraemia kialakulásához hozzájáruló vagy azt előidéző folyadék, ill. gyógyszerek alkalmazását és küszöböljük ki az egyéb ismert etiológiai tényezőket. (Ajánlási szint nélkül) [1]

Ajánlás38

Ajánlott a kivizsgálás gyors megkezdése. (1D) [1]

Ajánlás39

Javasolt oki terápia alkalmazása. (1D) [1]

Ajánlás40

Ha a szérum nátrium koncentráció akut csökkenése meghaladja a 10 mmol/L-t, egyszeri intravénás 150 ml 3% hypertóniás sóoldat alkalmazása javasolt 20 perc alatt. (2D) [1]

Ajánlás41

A szérumban nátrium szint ellenőrzése javasolt 4 óra elteltével, ugyanazzal a technikával, amit az előző mérésnél alkalmaztunk. (2D) [1]

3.4. Krónikus hyponatraemia súlyos vagy közepesen súlyos tünetek nélkül**3.4.1. A kezelés alapjai****Ajánlás42**

Le kell állítani a hyponatraemia kialakulásához hozzájáruló vagy azt előidéző, a feltétlenül szükséges mennyiséget meghaladó folyadékbevitelt és gyógyszeres kezelést, valamint ki kell küszöbölni az egyéb ismert etiológiai tényezőket. (Ajánlási szint nélkül) [1]

Ajánlás43

Javasolt oki terápia alkalmazása. (1D) [1]

Ajánlás44

Enyhe mértékű hyponatraemia esetén a nátrium koncentráció öncélú emelésére irányuló terápia ellenjavallt. (2C) [1]

Ajánlás45

Közepes- és jelentős mértékű hyponatraemia esetén a szérumban nátrium koncentráció emelkedésének ajánlott mértéke a kezelés első 24 órájában ≤ 10 mmol/L, minden azt követő 24 órában ≤ 8 mmol/L. (1D) [1]

Ajánlás46

Közepes- és jelentős mértékű hyponatraemia esetén 6 óránként javasolt a szérumban nátrium szint ellenőrzése addig, amíg a beállított kezelés mellett annak szintje stabilizálódik. (2D) [1]

Ajánlás47

Ha a hyponatraemia nem rendeződik, a diagnosztikus protokollt újra kell értékelni, és szakértő tanácsát kell kérni. (Ajánlási szint nélkül) [1]

Ajánlás48

Amennyiben az ozmotikus demyelinizációs szindróma esélye jelentős, a $[Na]_{se}$ emelésének üteme az Ajánlás20 szerint történjen. (Ajánlási szint nélkül)

3.4.2 Extracelluláris folyadéktúlterheléssel járó állapotok**Ajánlás49**

Enyhe- és közepes mértékű hyponatraemiában ellenjavallt kizárólag a szérumban nátrium koncentráció emelésére irányuló terápia alkalmazása. (1C) [1]

Ajánlás50

A további folyadéktúlterhelés elkerülésére folyadékmegszorítás javasolt. (2D) [1]

Ajánlás51**Vazopresszin-receptor antagonisták használata ellenjavallt. (1C) [1]****Ajánlás52****Jelentős mértékű hyponatremia (< 125 mmol/l) és szimptomatikus volumen terhelés esetén kis volumenű 3% NaCl oldatban történő Furosemid adás javasolt a vízdiurézis- valamint nátrium ürítés növelése, és a $[Na]_{se}$ emelése céljából. (2B) [4, 5, 8-13]****Gyakorlati tanácsok**

- Megnövekedett extracelluláris volumennel járó hyponatremia esetén a test víz- és nátrium tartalma emelkedett oly módon, hogy a víztartalom növekedése nagyobb arányú, mint a nátrium tartalom növekedése. A kezelés céljai:
 - a szervezet víztartalmának csökkentése
 - a szervezet nátrium tartalmának csökkentése
 - a $[Na]_{se}$ szint emelése
- A kezelés alapja a nátrium és a víz bevitel korlátozása: a Na bevitel legyen 80 mmol/nap (<5 g NaCl / nap) alatt, vízbevitel pedig a napi vizeletmennyiség és perspirációval veszített folyadékmennyiség összege alatt. Szimptomatikus vizenyők esetén a szívelégtelenségben- vagy májcirrhosisban- vagy nefrózis szindrómában szenvedő betegben ez a kezelés önmagában nem elegendő az alacsony artériás volumen miatt fennálló ADH szekréció, szekunder hyperaldoszteronizmus és szomjúság miatt. A szekunder hyperaldoszteronizmus aldoszteron receptor antagonistá kezelést tesz szükségessé, mely mérsékli a nátrium retenciót és a hypokalémiát. A víz- és nátrium ürítése furosemiddel növelhető, ugyanis a furosemid gátolja a nátrium visszaszívását a Henle kacs felszálló vastag szárában, mely amellet, hogy növeli a nátrium vesztést, egyfelől csökkenti az intersticium ozmotikus koncentrációját, másfelől fokozza a tubuláris folyadék áramlási sebességét, és ily módon megakadályozza, hogy a vese a vizeletet koncentrálja. Furosemid adása mellett a szabadvíz diurézis, és az elektrolit mentes víz diurézis növekedik, mely abból látszik, hogy vizelet ozmolalitás alacsonyabb, mint a szérum ozmolalitás, illetve a $([Na]_{viz} + [K]_{viz}) < [Na]_{se}$ [4, 5]. A vizelet nátrium koncentráció furosemid adás mellett általában 60-80 mmol/l körüli [8, 9].

Jelentős hyponatremia és szimptomatikus volumen terhelés esetén a víz- és nátrium vesztés és az ezzel párhuzamos $[Na]_{se}$ emelés úgy érhető el, hogy furosemiddel növeljük az elektrolit mentes víz diurézist valamint a nátrium ürítést és a kiürített nátrium mennyiség egy részét 3%-os NaCl-dal pótoljuk oly módon, hogy a furosemidet a 3% NaCl oldatban adjuk [10-13].

Példa: 70 kg-mos, szívelégtelenségben szenvedő férfi, $[Na]_{se} = 120$ mmol/l, a teljes test víztartalom $70 * 0,6 = 42$ liter; 12 óra alatt 200 ml 3% NaCl-ban 5 amp 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 elektrolit mentes vízdiurézis 417 ml.

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

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

3.4.3. A nem megfelelő antidiuretikus hormon termelés tünetegyüttese (SIADH)

Ajánlás53

Közepes- és jelentős mértékű hyponatraemiában elsővonalbeli terápiaként folyadékmegszorítás javasolt. (2D) [1]

Ajánlás54

Közepes és jelentős mértékű hyponatraemiában második vonalbeli terápiaként javasolt kis dózisú kacsdiuretikum kombinálása orális nátrium-kloriddal. (2D) [1]

Ajánlás55

Közepes- és jelentős mértékű hyponatraemiában lithium alkalmazása ellenjavallt. (1D) [1]

Ajánlás56

Közepes- és jelentős mértékű hyponatraemiában vazopresszin receptor antagonisták alkalmazása kerülendő. (1C) [1]

Ajánlás57

Az Ajánlás56 alóli kivételként vasopresszin receptor antagonistá (tolvaptan) kezelés mérlegelhető a haszon/kockázat figyelembe vételével krónikus SIADH-ban szenvedő betegek azon szelektált csoportja számára, akiknél a folyadékmegszorítás és/vagy furosemid kezelés hatástalan, akik esetében gyógyszer módosítással sem küszöbölhető ki a vazopresszin szekréció fokozódás, továbbá tumoros betegeknél, ha a kezeléstől életminőség javulás várható. Tolvaptan kezelés csak kórházban kezdhető. A kezelés megkezdésekor a folyadékmegszorítás elhagyandó és gyakori, 4-6 óránkénti $[Na]_{se}$ monitorozás szükséges a $[Na]_{se}$ stabilizálódásáig. A napi tolvaptan adag nem haladhatja meg a 30 mg-ot. (2B) [14-18, 20, 22-31]

Gyakorlati tanácsok:

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

A folyadékmegszorítás hatástalanságának jelzői [6]:

- Vizelet $Osm > 500$ MOsm/kg
- $([Na]_{viz} + [K]_{viz}) > [Na]_{se}$
- Napi vizelet mennyiség < 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 pl. parenterális táplálás, gyógyszeres kezelés miatt.

A fenti esetekben indokolt furosemid adása, mellyel az elektrolit mentes víz clearance növelhető. Eközben az elveszített nátriumot pótolni kell.

- Az ERBP Irányelv a vasopressin receptor antagonistá (vaptan) kezelést nem javasolja SIADH és közepes mértékű hyponatremia ($[Na]_{se}$ 129-125 mmol/l) esetén, és ellenjavallja jelentős mértékű hyponatremia ($[Na]_{se} < 125$ mmol/l) esetén [1].

Ettől eltérő terápiás gyakorlat van érvényben az USA-ban és Kanadában ahol, a tolvaptan mind hypervolemiás-, mind euvolemiás hyponatremia kezelésére is jóváhagyást kapott [14-16], és az ERBP Irányelv állásfoglalásával az sem harmonizál, hogy a European Medicines Agency (EMA) a tolvaptant SIADH kezelésére engedélyezte, valamint a Spanyol Nephrologiai Társaság szaklapjában, a Nefrologia-ban 2014-ben megjelent ajánlás, a Svéd Endokrinológiai Társaság ajánlása, valamint egy nemzetközi szakértői csoport ajánlása [6, 17, 18] szerint is vazopresszin receptor antagonistá kezelés javasolt SIADH azon eseteiben, ahol a folyadékmegszorítás hatástalan. Az eltérő álláspontok miatt indokolt ennek a kérdésnek részletes megbeszélése.

A klinikai hatékonyság tekintetében az európai Irányelv metaanalízisek és újabb randomizált tanulmányok adatai alapján összefoglalja, hogy a vaptan kezelés mellett a $[Na]_{se}$ szignifikánsan emelkedik a placebo adás 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 demielinizáció nem fordult elő a vizsgálatokban.

A vaptan kezelés elutasításának indoklásában az ERBP Irányelv rámutat, hogy euvolemiás vagy hypervolemiás betegek vaptan kezelése mellett a túl gyors nátrium szint emelkedés esélye 20 tanulmányban szereplő 2900 beteg adatai alapján 1,6-szorosa a placebo kapóknak. Ezen túlmenően a TEMPO randomizált tanulmányban [19], mely tolvaptan kezelés hatását vizsgálta felnőttkori domináns polycystás vesebetegségek veseméret változására, a betegek 4,4%-ában napi 120 mg tolvaptan adása mellett a normál érték 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 tolvaptan kezelés idejét és tolvaptan adását májbetegekben kontraindikálta.

A haszon/kockázat arány mérlegelése alapján az ERBP Irányelv a kockázatot túl magasnak tartja, és ezért elveti a vazopresszin receptor antagonistá kezelést.

A tolvaptan kezeléssel rendelkezésre álló klinikai eredmények, és biztonsági szempontok alapján az Irányelv ezen állásfoglalásától eltérő értékelés is megfogalmazható.

A túl gyors nátrium szint emelkedés esélyének 60%-os növekedése nem elfogadhatatlanul magas. Más terápiás megközelítések mellett is előfordul túl gyors $[Na]_{se}$ emelkedés. Egy 2011-ben publikált metaanalízis arra is rámutat [20], hogy a túl gyors $[Na]_{se}$ emelkedés esélye kb. háromszor magasabb nagy adagú vasopressin receptor antagonistá adás mellett (tolvaptan esetében ez >30 mg/nap), mint ennél kisebb adagok esetében. Tehát napi 30 mg, vagy annál kisebb tolvaptan adagokat alkalmazva a gyors $[Na]_{se}$ emelkedés veszélye minimalizálható. Az akut veseelégtelenség előfordulása is hasonló tolvaptan kezelés vagy placebo kezelés mellett (mindkét csoportban 2-7%

közötti). Mindezideig egy eset került közlésre, melyben a tolvaptan ozmotikus demyelinizációs szindrómát okozott [21]. A potenciális májkárosító hatás tekintetében fontos tudni, hogy a TEMPO tanulmányban napi 120 mg tolvaptannal történt a kezelés, hyponatremia kezelésére viszont általában elegendő a napi 30 mg-ot nem meghaladó adag. Ezen túlmenően a tolvaptan hatóanyagú Samsca-t gyártó Otsuka adatbázisában 80 tanulmányból 6794 beteg kezelésére vonatkozóan állnak rendelkezésre biztonsági adatok, számos beteget kezeltek több, mint egy éven át [22]. A betegbiztonság a mindennapi gyakorlatban biztosítható a tolvaptan kezelés kórházi körülmények között történő megkezdésével, alacsony dózisú (pl. 7,5 mg/nap) kezelés indítással, a $[Na]_{se}$ szoros (4-6 óránkénti) monitorozásával az aktív, korrekciós időszak alatt a $[Na]_{se}$ stabilizálódásáig, valamint a folyadékmegszorítás felfüggesztésével a tolvaptan kezelés első napjai során [6].

A tolvaptan hatékonyságát SIADH-ban több randomizált, placebo kontrollált klinikai tanulmány valamint eset-sorozat közlések is alátámasztják [14, 20, 23-31]. Az is ismert, hogy a hyponatremia egyértelműen fokozza a mortalitás rizikóját. A hyponatremia hatékony kezelése rövidítheti a hospitalizáció idejét és gyakoriságát, csökkentheti a mortalitást, és javíthatja az életminőséget, bár ezen kimeneteli változókra vonatkozó adatok egyelőre nem állnak rendelkezésre [32]. Összefoglalva, SIADH-ban a tolvaptan kezelés hatékony, és a megfelelő, szoros kontroll mellett megkezdett kezelés biztonságosnak tekinthető.

A vasopressin receptor antagonistá kezeléssel SIADH-ban történő alkalmazhatóságának tekintetében ezen hazai viszonyokra adaptált Irányelv eltér az ERBP Irányelv állásfoglalásától [1].

Az Irányelv hazai fejlesztőcsoportjának állásfoglalása szerint a klinikai gyakorlatban azon betegek számára javasolható tolvaptan kezelés, akiknél sem a folyadékmegszorítás, sem a furosemid kezelés nem vezet eredményre, akiknél a SIADH fennállása krónikus, mint pl. malignus betegségek, tartós központi idegrendszeri laesio, SIADH-t okozó gyógyszeres kezelés esetén, ahol az adott gyógyszer elhagyása nem megoldható (pl. neurológiai, pszichiatriai betegségek), és akiknél a kezeléstől életminőség javulás várható (pl. gyakori megsédülések, elesések, emlékezetzavar, kognitív deficit, hyponatremia miatti gyakori hospitalizáció). A hazai fejlesztőcsoport állásfoglalása szerint szakmailag nehezen lenne magyarázható egy bizonyítottan hatékony gyógyszeres kezelés megtagadása egy - egyelőre szűk -, de rászoruló betegcsoporttól. A kezelés egyénre szabottan, gondos mérlegelést követően kezdhető el. Magyarországon jelenleg egyedi importként szerezhető be a tolvaptan.

3.4.4. Csökkent keringő volumennel járó állapotok

Ajánlás58

Az extracellularis volumen helyreállítására 0,9%-os intravénás sóinfúzió, vagy egyéb balanszírozott izozmoláris krisztalloid oldat ajánlott 0,5 -1 ml/kg/h dózisban. (1B) [1]

Ajánlás59

A hemodinamikailag instabil betegeket szoros laboratóriumi és klinikai

monitorozásra alkalmas helyen tanácsos ellátni. (Ajánlási szint nélkül) [1]

Ajánlás60

Hemodinamikailag instabil állapotú betegek ellátásakor a gyors volumenpótlás szükségessége felülírja a szérumszódium koncentráció túlságosan gyors emelkedésének rizikóját. (Ajánlási szint nélkül) [1]

Ajánlás61

Hypovolemiával járó hyponatraemia és hemodinamikai instabilitás, pre-shockos, shockos állapot esetén gyors volumenpótlás szükséges a beteg $[Na]_{se}$ értékéhez képest izotóniás oldattal, mellyel csökkenthető a szérumszódium koncentráció túlságosan gyors emelkedésének rizikója. (2D) [10]

Gyakorlati tanácsok:

- A vizeletmennyiség hirtelen > 100 ml/h-ra való emelkedése előrejelzi a szérumszódium koncentráció túl gyors emelkedését. Ha a vazopresszin aktivitás hirtelen gátlás alá kerül - amely akkor következik be, ha hypovolaemiában az intravasculáris volumen helyreállításra kerül - a szabadvíz clearance drámaian megnőhet, amely a szérumszódium koncentráció vártnál sokkal gyorsabb emelkedéséhez vezethet. Ha a vizeletmennyiség hirtelen megnő, a szérumszódium koncentrációt tanácsos két óránként mérni addig, amíg az stabilizálódik. A vizeletmennyiség monitorozása nem jelenti automatikusan állandó hólyagkatéter alkalmazását. Ecélből a legtöbb beteg képes spontán vizeletürítésre, és annak gyűjtésére monitorozás céljából.
- 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 betegekben a hyponatremia gyakran krónikus, így a túl gyors $[Na]_{se}$ emelés az ozmotikus demyelinizáció fokozott veszélyével jár (pl. vízajtó okozta hyponatremia, gastrointestinalis 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 ezen időszakában a gyors $[Na]_{se}$ emelkedés [10]. Példa: 70 kg-os, jelentősen volumenhiányos beteg teljes test víztartalma 26 liter, a $[Na]_{se}$ 115 mmol/l. A pre-shockos állapot megszüntetéséhez egy óra alatt 2 liter elektrolit oldat infundálása szükséges. Amennyiben 0,9%-os NaCl-t adnánk, akkor az [1] képlet alapján (ld. fenn) 1 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-t és 0,9%-os NaCl-t infundálunk párhuzamosan, akkor az ilyen módon bevitt pótló oldat 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 szekció megszűnésével vízdiurézis indul meg, a $[Na]_{se}$ gyorsan emelkedni fog.

3.5. Mit tegyünk a hyponatraemia túl gyors korrekciója esetén?

Ajánlás62

Azonnali beavatkozás ajánlott a szérum nátrium szint csökkentésére, ha az az első 24 órában > 10 mmol/L-rel, vagy minden azt követő 24 órában > 8 mmol/L-el emelkedett. (1D) [1]

Ajánlás63

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

Ajánlás64

Szakértővel való konzultáció ajánlott, hogy szükséges-e egy óra alatt 10 ml/tskg dózisban elektrolit-mentes infúzió (pl. glucose) indítása a vizeletmennyiség és a folyadékháztartás szoros monitorozása mellett. (1D) [1]

Ajánlás65

Szakértővel való konzultáció ajánlott annak mérlegelésére, hogy indokolt-e dezmpresszin beadása, figyelembe véve, hogy az nem adható gyakrabban, mint 8 óránként. (1D) [1]

Ajánlás66

Jelentős hyponatremia ($[Na]_{se} < 125$ mmol/l) azon eseteiben, amikor várható, hogy a kezelés nagymértékű vízdiurézist és gyors $[Na]_{se}$ emelkedést eredményez, a vízdiurézis kivédésére, a gyors $[Na]_{se}$ emelkedés megelőzésére és kontrollált $[Na]_{se}$ emelkedés biztosítására dezmpresszin preventív adása mérlegelendő a krisztalloid oldat adásával párhuzamosan. (2C) [7, 33, 34]

Gyakorlati tanácsok:

- Túl gyors $[Na]_{se}$ emelkedés észlelése esetén azonnali korrekció indokolt az Ajánlás62-nek 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 demyelinizáció 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. [7, 33, 34] A túl gyors $[Na]_{se}$ emelkedés leggyakoribb oka, amikor a kezelés hatására vízdiurézis indul meg a következő helyzetekben:
 - Alacsony extracelluláris volumennel társuló hyponatrémia esetén a volumenhiány rendezése.
 - Alacsony kiválasztható ozmol mennyiség okozta hyponatremia esetén a nátriumpótlás megkezdése.
 - Cortisol hiány esetén a cortisol pótlás megkezdése.

Ezekben a helyzetekben a vízdiurézis megelőzése céljából 1-2 µg desmpresszin (Minirin, Octostim) intravénás vagy intranasalis 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 vízdiurézis hiányában immár pontos [1] képlet (ld. fenn) átrendezése után kapott [4] képlettel kiszámoljuk a kívánt emelkedés eléréséhez szükséges infúzió

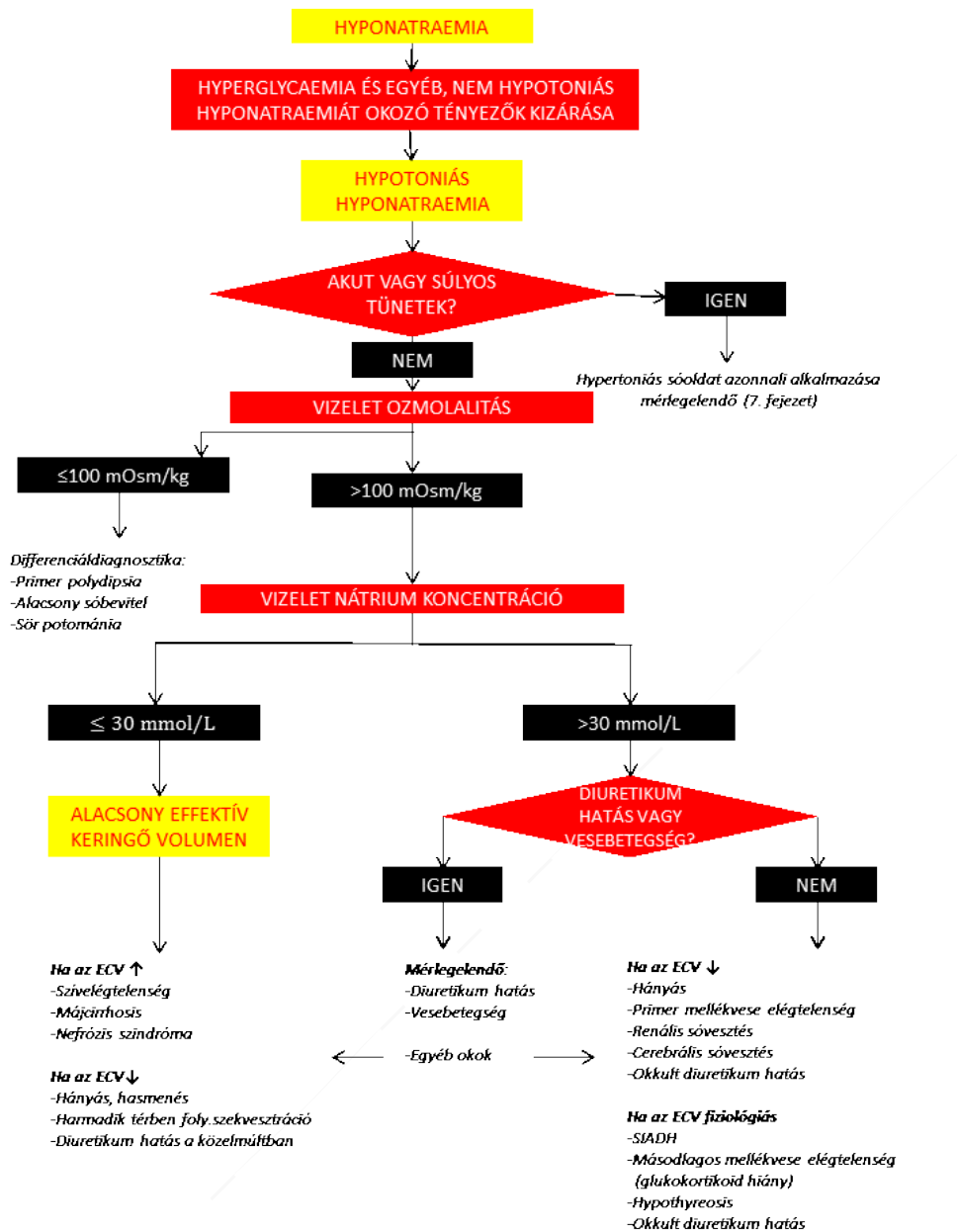
mennyiségét. Hyponatremia súlyos tüneteinek esetén 3%-os NaCl-t adunk, egyébként pedig 0,9%-os NaCl-t.

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

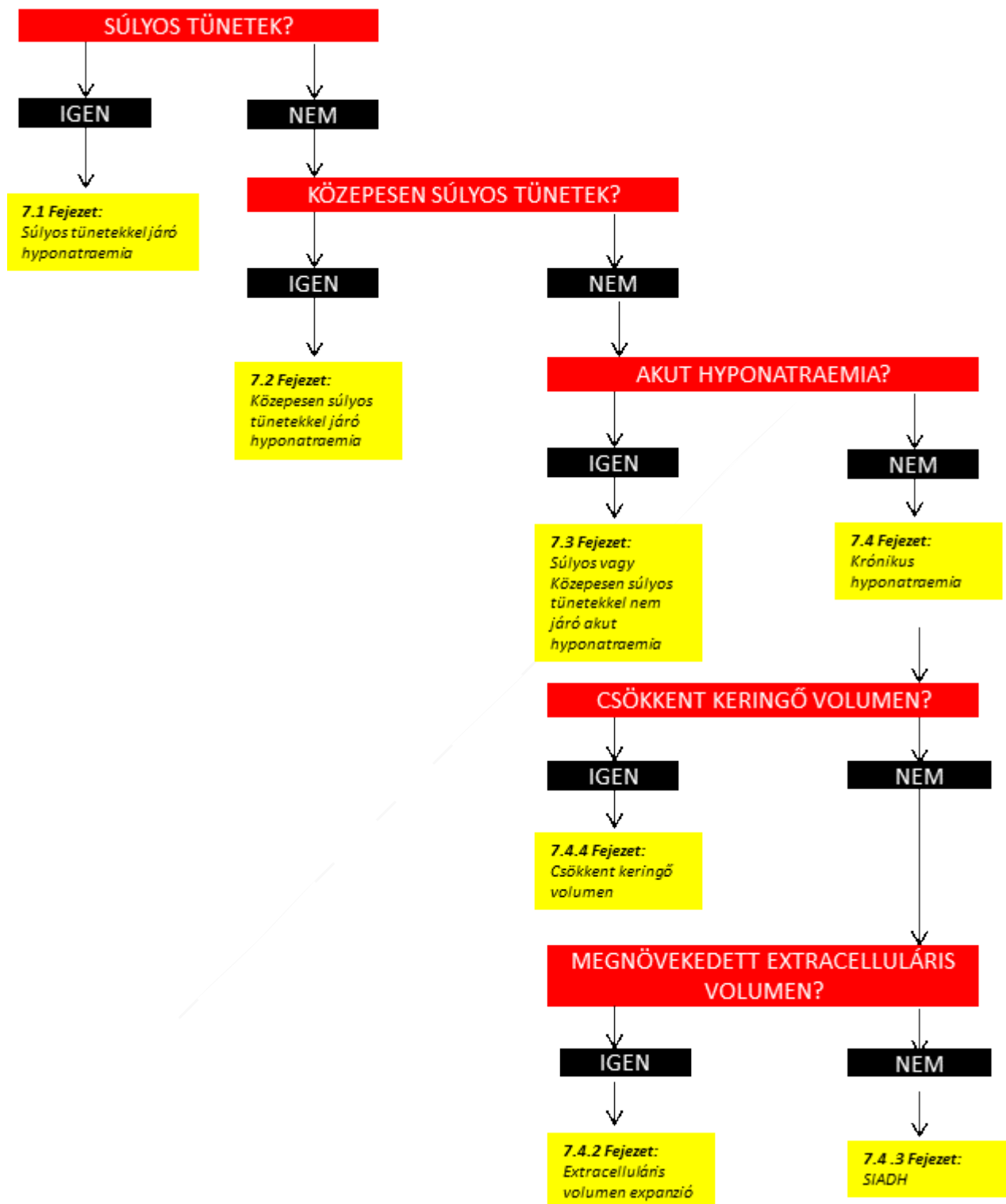
Példa: 70 kg-mos, volumenhiányos beteg teljes test víz tartalma 30 liter, a $[\text{Na}]_{\text{se}}$ 121 mmol/l. Tíz óra alatt 3 mmol/l-rel ($\Delta [\text{Na}]_{\text{se}}$) szeretnénk emelni a $[\text{Na}]_{\text{se}}$ szintet, 0,9% NaCl adásával ($[\text{Na}]_{\text{inf}} = 154$ mmol/l). Az értékeket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

Ellátási folyamat algoritmus (ábrák)

1. Ábra: A hyponatraemia diagnosztikus algoritmus [1]



ECV – extracelluláris volumen

2. **Ábra:** A hypotóniás hyponatraemia kezelési algoritmus [1]

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Az irányelv alkalmazása általános orvosi diplomához kötött. Alkalmazandó mind az alapellátásban, mind az intézményi ellátás (ambuláns- és fekvőbeteg ellátás) keretein belül.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Általános kémiai laboratóriumi háttéren kívül egyéb tárgyi feltétel nem szükséges.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az irányelv a magyarországi felnőtt populáció ellátására vonatkozik. A kezelés hatékonyságát elősegíti, ha az ellátottak meg tudják határozni a napi folyadékfogyasztásukat. Speciális egyéni elvárás nincs.

1.4. Egyéb feltételek

Egyéb feltétel nincs.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nincsenek.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincsenek.

2.3. Táblázatok

1. táblázat: A hyponatremia tüneteinek klasszifikációja
2. táblázat: Akut hyponatremiával kapcsolatos hatóanyagok és állapotok (< 48 óra)
3. táblázat: A nem hypotoniás hyponatraemia okai
4. táblázat: A túlzott antidiuretikus hormon elválasztás szindróma (SIADH) diagnosztikus kritériumai
5. táblázat: A túlzott antidiuretikus hormon elválasztás szindróma (SIADH) lehetséges okai
6. táblázat: A SIADH és a centrális sóvesztés elkülönítése

2.4. Algoritmusok

Nincsenek.

2.5. Egyéb dokumentumok

Nincsenek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

- Azon hyponatraemiás betegek aránya, akiknél szérum- és vizelet osmolalitás ÉS vizelet Na meghatározás történt.

- Tünetekkel járó és/vagy akut hyponatraemia esetén a szérum Na szint mérések száma a kórházba kerülést követő 48 órán belül.
- Tünetekkel járó és/vagy akut hyponatraemia esetén a 3%-os NaCl-t kapó betegek aránya.
- Krónikus hyponatraemia esetén azon betegek aránya, akiknél az első 24 órán belül a Na szint emelkedés üteme < 10 mmol/l, és a további napokon < 8 mmol/l/24 óra. Azon hyponatraemiás betegek aránya, akiknél a vízbevitel megszorítása előírásra került.
- Azon hypovolaemiával járó hyponatraemiás betegek aránya, akik izotóniás NaCl kezelésben részesültek.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Jelen irányelv felülvizsgálatát meghatározó tényező az adaptált nemzetközi irányelv aktualizálása.

Az irányelv felülvizsgálatának kezdeményezéséért felelős tagozat: Nefrológia és dialízis Tagozat.

A felülvizsgálat felelősei: az egészségügyi szakmai kollégium releváns Tagozatai által kijelölt személy(ek), illetve a fejlesztőcsoport kapcsolattartója.

Az aktuális irányelv kidolgozásában részt vevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátókörnyezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

A felülvizsgálat ideje: legkésőbb 2021. 12. 01., de a változtatások szükségességének függvényében hamarabb.

IX. IRODALOM

- 1) Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; 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
- 2) Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Yancy CW, Young J, Fonarow GC; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J.* 2007;28:980-8.
- 3) Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K. *Circulation.* 2012;125:677-84.
- 4) Haris Á. Elektrolit-rendellenességek differenciáldiagnosztikája. Hyponatraemia. *Hypertonia és Nephrologia* 2002;6:121–4.

- 5) Haris Á, Radó J. A víz- és elektrolit háztartás zavarai. Medicina. 2008.
- 6) Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med 2013;126(10 Suppl 1):S1-42.
- 7) Tzamaloukas AH, Shapiro JI, Raj DS, Murata GH, Glew RH, Malhotra D. Management of severe hyponatremia: infusion of hypertonic saline and desmopressin or infusion of vasopressin inhibitors? Am J Med Sci 2014;348:432-9.
- 8) Schrier RW, Lehman D, Zacherle B, Earley L. Effect of furosemide on free water excretion in edematous patients with hyponatremia. Kidney Int 1973;3:30-4.
- 9) 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.
- 10) Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1994.
- 11) 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.
- 12) Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, Argano C, Tuttolomondo A, Paterna S. 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.
- 13) Okuhara Y, Hirofani S, Naito Y, Nakabo A, Iwasaku T, Eguchi A, Morisawa D, Ando T, Sawada H, Manabe E, Masuyama T. Intravenous salt supplementation with low-dose furosemide for treatment of acute decompensated heart failure. J Card Fail 2014;20:295-301.
- 14) Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghide M, Korzets A, Leibovici L, Gafer U. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2010;56:325–37.
- 15) 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2013;128:e240-e327.
- 16) Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghide M, Grinfeld L, Konstam MA, Kostic D, Krasa HB, Maggioni A, Ouyang J, Swedberg K, Zannad F, Zimmer C, Udelson JE; Everest Investigators. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. J Card Fail 2013;19:390-7.
- 17) Chantzichristos D, Drougge H, Dahm P, Ede'n Engstrom B, Ekman B, Hoybye C, Manhem P, Olsson T, Rask E, Ohlin B, Johannsson G. Vardprogram for hyponatremi. Gothenburg, Sweden: Svensk Forening for Anestesi och Intensivvard & Svenska Endokrinolog Foreningen; 2012. Available at: http://endokrinologforeningen.se/documents/Svenskt%20vardprograQ7m%20for%20hyponatremi_120120.pdf
- 18) Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, Poch E. Treatment of hyponatremia induced by the syndrome of Inappropriate antidiuretic hormone secretion: a multidisciplinary algorithm. Nefrologia 2014;34:439-50.
- 19) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS; TEMPO 3:4 Trial

- Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.
- 20) Jaber BL, Almarzouqi L, Borgi L, Seabra VF, Balk EM & Madias NE. Short-term efficacy and safety of vasopressin receptor antagonists for treatment of hyponatremia. *American Journal of Medicine* 2011;124:971–9.
 - 21) Malhotra I, Gopinath S, Janga KC, Greenberg S, Sharma SK, Tarkovsky R. Unpredictable nature of tolvaptan in treatment of hypervolemic hyponatremia: case review on role of vaptans. *Case Rep Endocrinol* 2014;2014:807054.
 - 22) 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.
 - 23) Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-112.
 - 24) Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS; SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:705-12.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) 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 hyponatremia. *Am J Cardiol* 2006;97:1064-7.
 - 28) Vaghasiya RP, DeVita MV, Michelis MF. Serum and urine responses to the aquaretic agent tolvaptan in hospitalized hyponatremic patients. *Int Urol Nephrol* 2011;44:865-71.
 - 29) 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.
 - 30) 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.
 - 31) Jeon SB, Choi HA, Lesch C, Kim MC, Badjatia N, Claassen J, Mayer SA, Lee K. Use of oral vasopressin V2 receptor antagonist for hyponatremia in acute brain injury. *Eur Neurol* 2013;70:142-8.
 - 32) Gross PA, Wagner A, Decaux G. : Vaptans are not the mainstay of treatment in hyponatremia: perhaps not yet. *Kidney Int* 2011;80:594-600.
 - 33) Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treating profound hyponatremia: a strategy for controlled correction. *Am J Kidney Dis* 2010;56:774-9.
 - 34) Sood L, Sterns RH, Hix JK, Silver SM, Chen L. Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2013;61:571-8.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

(A kapcsolódó dokumentumokat csatolni szükséges a tervezethez.)

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

A European Renal Best Practice (ERBP) 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 fordítást és annak lektorálását a Nefrológia és dialízis Tagozat vezetői által kijelölt munkatársak végezték. Ebben a folyamatban fogalmazódott meg az ERBP irányelv hazai viszonyokra történő adaptációjának igénye, ezért a Nefrológia és dialízis Tagozat vezetői kijelölték a hazai irányelv fejlesztőcsoportjának tagjait. A fejlesztőcsoport tagjai az alakuló ülésen megválasztották a fejlesztőcsoport koordinátorát (dr. Deák György). Az irányelv elkészülése után, a fejlesztőcsoport felkérte a Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek Tagozatot az irányelv véleményezésére. A véleményező tagozat véleményezze az irányelvet a szakmai konszenzus elérése céljából.

A végleges forma elkészítésében tanácskozái jogkörrel részt vett a Magyar Nephrológiai Társaság. Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az irányelvfejlesztés kiindulási alapját a hazai ellátási gyakorlat aktualizálása adta, illetve további meghatározó eleme volt a szisztematikus szakirodalom-keresés, szelekció és elemzés, különös tekintettel, az elmúlt években megjelent tudományos bizonyítékokra.

Az irodalomkeresés a Magyar Orvosi Bibliográfia, a PubMed adatbázisban fellelhető, az utóbbi 22 év nyilvántartott publikációi, közleményei alapján történt. A keresés az alábbi kereső szavak (és ezek magyar megfelelője), valamint ezek kombinációjának segítségével valósult meg: hyponatraemia, heart failure (szívelégtelenség), vasopressin receptor antagonist (vazopresszin receptor antagonist), hypovolaemia, hypervolaemia, hypertonic saline (hypertóniás só), desmopressin, syndrome of inappropriate ADH secretion, SIADH (túlzott antidiuretikus hormon elválasztás szindróma).

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A hazai irányelv az „Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant 2014;29:(Suppl 2):i1–i39.” European Renal Best Practice irányelv [1] adaptációja, amelyekben a bizonyítékok erősségi szintjének meghatározása a Grade módszertanon alapul. A hazai irányelv is ezt a módszertant követi, melynek segítségével megállapításra kerültek a bizonyítékok megbízhatósági szintjei [1]. A nemzetközi irányelv által megállapított bizonyítékerősségi szinteket a fejlesztőcsoport elfogadta. A fejlesztőcsoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi

viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt mérvadó.

4. Ajánlások kialakításának módszere

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 and Transplant Association - ERA-EDTA) a fenti 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 beteg orientált 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 változatán alapul, a hyponatraemia diagnózisára és terápiájára vonatkozó ajánlásokat tartalmazza. Az összeférhetlenségeket, 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

Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékokon alapul. A fejlesztőcsoport döntése alapján az ajánlások besorolása az adaptált irányelv besorolási rendszerén alapul.

A magyarországi sajátosságokat, a hazai adaptálhatóságot minden ajánlásnál figyelembe vette a fejlesztőcsoport és ezeknek megfelelő szakmai ajánlásokat fogalmazott meg.

5. Véleményezés módszere

Az irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, a kapcsolattartó megküldte a dokumentumot a fejlesztőcsoport véleményezői felkérését elfogadó Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek Tagozatnak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztő szakértők egyetértettek azok tartalmával.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Az irányelv tervezet független szakértői véleményezését az érintett szakterület minőségügyi szakfőorvosa, dr. Ladányi Erzsébet, és dr. Mátyus János, a Magyar Nephrológiai Társaság Vezetőségének tagja, a fejlesztőcsoport szakértője végezték el.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nincsenek.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincsenek.

1.3. Táblázatok**1. táblázat:** A hyponatremia tüneteinek klasszifikációja [1]

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

Az irányelvet fejlesztő csoport hangsúlyozza, hogy ezen 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 (pl. vagy a hyponatremia okozza a tüneteket, vagy az alapbetegség/állapot okozza a hyponatraemiát). Minél kevésbé kifejezett a hyponatraemia mértéke (pl. ha enyhe mértékű), annál fokozottabb gondosság szükséges annak megállapítására, hogy a hyponatraemia okozza-e a tüneteket. A lista nem teljes, ezért minden olyan tünetről, mely agyödéma következménye lehet eldöntendő, hogy beleillik-e a hyponatraemia által okozott közepesen súlyos vagy súlyos tünetek közé.

2. táblázat: Akut hyponatremiával kapcsolatos hatóanyagok és állapotok (< 48 óra) [1]

Hyponatraemia (<48 óra)
<ul style="list-style-type: none">▪ Postoperatív időszak▪ Prostata resectio, endoscopos uterus resectio▪ Polydypsia▪ Fizikai megterhelés▪ Közelmúltban elkezdett thiazid szedés▪ 3,4-methylendioximethamphetamin (MDMA, XTC)▪ Colonoscopiás vizsgálat előkészítése▪ Cyclophosphamid (intravénás)▪ Oxytocin▪ Közelmúltban elkezdett dezmpresszin, terlipressin, vazopresszin terápia

3. táblázat: A nem hypotoniás hyponatraemia okai [1]

Alapkritériumok	Szérum ozmolalitás	Példa
Olyan effektív ozmolok jelenléte, melyek emelik a szérum ozmolalitást és hyponatraemiához vezetnek	Izotoniás vagy hipertoniás	Glükóz Mannitol Glycine Hisztidin-triptofán-ketoglutarát Hyperozmoláris kontrasztanyag Maltóz
Olyan ineffektív ozmolok jelenléte, melyek emelik a szérum ozmolalitást, de nem okoznak hyponatraemiát	Izotoniás vagy hyperozmoláris	Urea Alkohol Ethylen glycol
Olyan endogén oldható anyag jelenléte, ami pseudohyponatraemiát okoz (laboratóriumi mérés technikából származó eltérés)	Izotoniás	Triglycerid, koleszterin, fehérje, IVIG, monoklonális gammopátia

4. táblázat: A túlzott antidiuretikus hormon elválasztás szindróma (SIADH) diagnosztikus kritériumai [1]

Alap kritériumok
<ul style="list-style-type: none">▪ Effektív szérum ozmolalitás < 275 mOsm/kg▪ Vizelet ozmolalitás >100mOsm/kg csökkent effektív szérum ozmolalitás mellett▪ Klinikailag euvolémia▪ Vizelet nátrium koncentráció > 30 mmol/L, normális diétás nátrium és víz bevitel mellett▪ Mellékvesekéreg-, pajzsmirigy-, hypophysis- vagy veseelégtelenség hiánya▪ Vízhajtó alkalmazásának hiánya
Kiegészítő kritériumok
<ul style="list-style-type: none">▪ Szérum húgysav < 240 μmol/L▪ Szérum urea < 3,6 mmol/L▪ A hyponatraemia 0,9%-os sóinfúzióval nem korigálható▪ Frakcionális nátrium exkréció > 0,5%▪ Frakcionális urea exkréció > 55%▪ Frakcionális húgysav exkréció > 12%▪ A folyadékbevitel korlátozásával a hyponatraemia korigálható

Adaptálva:

Schwartz WB et al. Am J Med 1957; 23: 529-543.

és Janicic N et al. Endocrinol Metab Clin North Am 2003; 32: 459-481

5. táblázat: A túlzott antidiuretikus hormon elválasztás szindróma (SIADH) lehetséges okai [1]

Malignus betegségek	Légúti betegségek	Idegrendszeri betegségek	Gyógyszerek	Egyéb okok
Karcinóma	Fertőzések	Fertőzések	Vazopresszin szekréciót vagy hatását stimulálók	Örökletes
Tüdő	Bakteriális tüdőgyulladás	Enkefalitisz Meningitisz	Thiazidok*	Vazopresszin V ₂ receptor funkciónyerő mutációja
Száj-garat	Virális tüdőgyulladás	Agytályog	Thiazid szerű diuretikumok (indapamid)*	Idiopátiás
Gyomor-bélrendszer	Tüdőtályog	Sziclás-hegységi foltos láz	Antidepresszánsok	Átmeneti
▪ gyomor	Tuberkulózis	AIDS	▪ Szelektív szerotonin visszavétel gátlók	Fizikai aktivitással összefüggő hyponatraemia
▪ vékonybél	Aszpergillózis	Malária	▪ Triciklusos vegyületek	Általános anesztézia
▪ hasnyálmirigy			▪ Monoamin oxidáz gátlók	Hányinger
Genitourethralis traktus	Asztma	Vaszkuláris / terime	▪ Venlafaxin	Fájdalom
▪ húgycső	Cisztás fibrózis	Szubdurális hematóma		Stressz
▪ húgyhólyag	Pozitív nyomású lélegeztetés-légzési elégtelenségben	Subarachnoidális vérzés	Antikonvulzánsok	
▪ prosztatata		Sztrók	▪ Karbamazepin	
▪ endometrium		Agytumороk	▪ Oxakarbamazepin	
Endokrin thymoma		Koponya trauma	▪ Nátrium-valproát	
			▪ Lamotrigin	

Limfómák**Egyéb**

Antipszichotikumok

Vízfejűség

- Fenotiazidok

Szarkómák

Sinus cavernous

- Butirofenonok

- Ewing-szarkóma

trombózis

Szklerózis multiplex

Kemoterápiás szerek

Olfaktórikus

Guillain-Barré

- Vinca alkaloidák

neuroblasztóma

szindróma

- Platinavegyületek

Shy-Drager szindróma

- Ifoszfamid

Delírium tremens

- Melfalan

Akut intermittáló

- Ciklofoszfamid

porfíria

- Metotrexát

- Pentosztatin

Antidiabetikumok

- Klórpropamid

- Tolbutamin

Egyéb

- Opiátok

- 3,4-metiléndioxi-

metamfetamin

- Levamizol
- Interferon
- Nonszteroid
gyulladáscsökkentők
- Klofibrát
- Nikotin
- Amiodaron
- Proton pumpa gátlók
- Monoklonális antitestek

Vazopresszin analógok

- Dezmopresszin,
Vazopresszin
- Oxitocin
- Terlipresszin

* A thiazid ill. indapamid kezelés mellett kialakuló hyponatraemia patomechanizmusában a disztális csatorna higítóképességének csökkenése, az akvaporin 2 csatornák számának növekedése, szomjúságérzés és megnövekedett vízfogyasztás játszanak szerepet.

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome;

6. táblázat: A SIADH és a centrális sóvesztés elkülönítése [1]

	Vazopresszin- túltermelés szindróma (SIADH)	Cerebrális sóvesztés
Szérum urea koncentráció	Normális – alacsony	Normális – magas
Szérum húgysav koncentráció	Alacsony	Alacsony
Vizelet mennyiség	Normális – alacsony	Magas
Vizelet nátrium koncentráció	> 30 mmol/L	>> 30 mmol/L
Vérnyomás	Normális	Normális – ortosztatikus hypotenzió
Centrális vénás nyomás	Normális	Alacsony

Adaptálva: Sherlock M et al. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 250-254; Brimioulle S et al. *Intensive Care Med* 2008; 34: 125-31.

1.4. Algoritmusok

Nincsenek.

1.5. Egyéb dokumentumok

Nincsenek.