

# Radó János: A víz- és elektrolit háztartás zavarai- (Kommentár az Orvostovábbképző Szemlében megjelent cikkhez)

## V<sub>2</sub>-antagonisták és az elektrolitmentes víz renális kiválasztása

Mai orvostudományunkat a „bizonyítékon alapuló orvoslás” uralja. A gyakorló orvos azonban általában nem egy „kritérium halmazzal” találkozik, hanem egy olykor sokféle betegségben szenvedő beteggel, ahol a kezelési szabályok megállapítása nem könnyű. Hangsúlyozzák, hogy a víz- és elektrolit háztartás zavarai szakterületen, *a gondosan feldolgozott esetismertetések a leghasznosabbak (1-7)*, a véletlen besorolásos kontrollcsoportos vizsgálatok ritkaságnak számítanak.

Hyponatremiában testvízfelesleg áll fenn, melynek terápiája a vízfelvétel csökkentésére és a renális (elektrolitmentes) vízkiválasztás növelésére irányul. Útöbbi célból egy új gyógyszercsoportot vezettek be a klinikai orvostudományba, az aquaretikumként szolgáló „vaptánokat” (tolvaptan, satavaptan etc.) melyek a vasopresszin-2 („V<sub>2</sub>”) receptorokat blokkolják a vesetubulusokban.

A vaptanok klinikofarmakológiájának kidolgozásában hazai kutatók is résztvettek (8). A gyógyszerek hatásosnak bizonyultak a hyponatremia megszüntetésében, az u.n. „meg nem felelő antidiuretikus hormon szindrómában (SIADH), valamint szív,-és májelégtelenségben. Nagyon fontos, hogy tartós alkalmazásban sem csökken a hatása. Kár, hogy az egyetlen (jelentős) mellékhatása a szomjazás fokozódása, ami –belátható-, hogy vízmérgezett betegekben mennyire hátrányos.

A hyponatremia kezelése nem teljesen veszélytelen. Erre már akkor is figyeltek, amikor még az u.n. klasszikus módszerekkel (szomjaztatás és izotóniás vagy hypertóniás só infúziójával) kezelték ezt a rendellenességet. Az is baj volt, ha *túl gyorsan korrigálódott* az elektrolitzavar vagy éppen *tulkorrekció* lépett fel. Az erélyes kezelés megakadályozta ugyan, hogy a beteg vízintoxikációban haljon meg, de előidézett egy másik nem kevésbé veszélyes komplikációt. Sok látszólag „jól kezelt” beteg később pontin és extrapontin myelinolysisben vesztette életét. Az u.n. „ozmotikus demielinizációs szindróma” (ODS) a hyponatremia kezelés rettegett szövödményévé vált. Ezt a tünetcsoportot előidézheti a hyponatremia túl

gyors korrekciója, a *túlkorrekciója*, sőt a hyponatremiával nem ritkán társuló káliumvesztést enyhítő *káliumadagolás* is. A káliumvesztés vizeletkoncentrációt rontó tubuláris működészavart okozó hatásának káliumadagolással való felfüggesztése is a túlkorrekció irányába löki a folyadéktereket. *Érthető, hogy korunk egyik legnagyobb terápiás dilemmája a hyponatremia kezelése.* A közelmúltban is átértük ezt, egy idős, hypokalemiával is járó *hyponatrémiában* szenvedő betegünk kezelésekor. "87 éves, leromlott, káliumvesztésben is szenvedő nőbetegben *egy kánikulai időszakban klinikai víz intoxikációval járó hyponatremia* fejlődött ki a magas vérnyomás rendezésére használt tiazid diuretikum (chlorthalidon) krónikus alkalmazása folyamán. A klinikai képen kívül a diagnózist a nagyon súlyos hyponatremia alapozta meg és viszonylag magas vizeletoszmolalitás mellett igen alacsony plazmaoszmolalitás támasztotta alá. A hyponatremia ajánlások szerinti kezelése ellenére „túlkorrigálódva” *végzetes hypernatremiába* ment át. Amíg a hypozsmolalitás fennállt, a beteg izotóniás só infúziókat kapott (káliumpótlással), majd amikor hyperozsmolalitás lépett fel, hypotóniás infúziókat"(6). Az ábrán jól láthatóak ezek a változások.

A „túlkorrekció” lehetőségével többen foglalkoznak a szakirodalomban. (9,10). Vannak akik inkább a túlkorrekciónak tulajdonítanak jelentőséget az agyi károsodások létrejöttében, mint a *tul gyors* korrekciónak, ami viszont a 130 mmol/l szérumszintet nem lépi túl.

A hyponatremia korrekciójának túlzott sebessége, mint probléma a vaptanok használatával kapcsolatban is felmerült. Ebben a cikkben (amelyhez a „Kommentárt” írjuk) idézik a SALTWATER vizsgálat 111 betegéből azt az ötöt, akikben a szérumszint óránként 1mmol-nál gyorsabban emelkedett *tolvaptan* alkalmazása után és az egyik beteg kezelését meg is szakították. Egy másik (az u.n. DILIPO) tanulmányban, ahol *satavaptant* adtak, a betegek 14,3 %-ában a szérumszint túl gyorsan, 24 órán belül több mint 12 mmol/l-el emelkedett.

Ha „túlkorrekció” következik be, ezt hypotóniás folyadékkal lehet korrigálni. Újabban megállapították, hogy *desmopressinnel* is elérhető ugyanez. A hosszú hatású *desmopressin* vízintoxikációt könnyen okozó klinikai hatásának ismeretében (7,11) nem meglepő, hogy ez a gyógyszer is okozhat agyi károsodásokat (12), ezért nagyon is *kétélű fegyver*, ennek a készítménynek alkalmazása a „túlkorrekció” helyreállítására.

A nemzetközi szakirodalom (13) is idézi a desmopressin klinikai farmakológiájára vonatkozó saját vizsgálatainkat (14-16). Ezek részleteiről nincs módunkban ehelyütt beszámolnunk. Összefoglalólag idézzük az alábbiakat. „A természetes arginin és lizin vazopresszin

hormonok molekulájának szerkezeti változtatásaival a szintetikus analógok hosszú sorát állították elő, így számos csökkent vazopresszor aktivitású, megnövekedett antidiuretikus képességű és hosszú hatástartamú vegyülettel rendelkezünk. Az egyik előállított analóg a *dezmopresszin (l-deamino-8-D-arginin-vazopresszin – dDAVP)* antidiuretikus és vazopresszor tulajdonságainak aránya különösen kedvező. A dezmopresszin a természetes vazopresszineknél jóval hatékonyabb, rendkívül hosszú hatástartamú, könnyen és pontosan adagolható, az ornyálkahártyáról jól és megbízhatóan felszívódó vegyület, azzal a kiemelkedő előnnyel, hogy nincs vazopresszor és simaizom mellékhatása.” (17). Ebben a cikkben (amelyhez a „Kommentárt” írjuk) idézik, hogy vaptan adása után hatból öt olyan esetben, amikor 24 óra után már *elérték a kívánt maximális 12 mmol/l emelkedést*, desmopresszinnel sikerült megakadályozni *a 18 mmol/l-es felső határ 48 órán belüli átlépését*. További 14 betegnek, akinek a nátriumszintje kezdetben gyorsan emelkedett, profilaktikusan adták a desmopressint annak érdekében, hogy megelőzzék az említett felső határ 24, illetve 48 óra utáni elérését. Egy további potenciális lehetőség (állatkísérletek alapján) a „túlkorrekción” által kiváltott ODS elhárítására egy tetracyclin származék (minocyclin) adása. Ettől a mikroglia sejtek aktiválódásának elmaradása várható, ami feltartóztathatja a demyelinizáció bekövetkeztét.

Az eddigiekben a hyponatremia aquareticumokkal való kezeléséről, a „túlkezelés” következményeiről és annak desmopresszinnel és minocyclinnel való elhárításáról volt szó. A klinikai tünetekben is megnyilvánuló hyponatremia, azaz a vízintoxikáció felismeréséről eddig nem beszéltünk. Pedig igazi kihívás egy zavartan viselkedő „neurologiai beteg” rendellenes állapotának hátterében álló vízmérgezést felismerni. Idejében kell a szérum nátrium és ozmolalitás, valamint vizeletozmolalitás vizsgálatokat elvégezni, akár nappal akár éjjel, hogy az elektrolitzavart és hátterében a vízmérgezést diagnosztizálni tudjuk. Tragikus iatrogen ártalom, ha – a vízmérgezés fel nem ismerése esetén – a zavart tudatállapotú beteg „rutin kezelése” infúziós folyadékbevitellel történik. A vízmérgezéses kórképek viszonylagos gyakoriságára és a diagnózishoz szükséges laboratóriumi eljárás, az *ozmometria* (a halhatatlan felfedező, *Korányi Sándor* által használt fagyáspontcsökkenéses módszer gépesített eljárása) mellőzésének veszélyeire ismételten rámutattunk (18). A vízmérgezés régebben irodalmi ritkaságnak számított, de ma már nem az. *Vízintoxikációt magunk is észleltünk* számos különböző beteg esetében, így infúziók után, bronhuszkarcinóma jelenlétében, dDAVP-kezelés során, koponyatrauma esetében, klórtalidon kezelés alatt, pszichotrop gyógyszerek alkalmazását követően, koponyaalapi aneurizmában, valamint aspergillozisszal szövődött tüdőtuberkulózisban (17,18). Hazánkban egyre többen foglalkoznak a kérdéssel (4-8, 16-18).

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

Ujabb tanulmányok *egy vasopressinhatás nélkül is kifejlődő, akár életet is fenyegető hyponatremia* patofiziológiai mechanizmusát tárgyalják (19) Mivel ez a tiaziddal kezelt hypertoniabetegekkel fordul elő leginkább, a populáció nagyságánál fogva sokakat érint. A desmopressinnek ilyen körülmények között is lehet a „túlkezelés elhárításában” szerepe, ezért is vettük be ezt a lehetőséget is Kommentárunkba.

## **A szomjúságérzést és a vízfelvételt centrális receptorok szabályozzák**

Az elmúlt években olyan felfedezése történtek, amelyek mélyebb bepillantást adtak a szisztémás ozmoreguláció folyamatába. Így újabb proteineket azonosítottak az agyban, melyek leginkább a hypothalamusban „szenzorként” működnek – azaz mérik a szérum ozmolalitás és/vagy szérumnátrium szintjét- és ezáltal fontos szerepet játszanak a vízháztartás szabályozásában. Ilyen pl. az u.n. TRPV4 fehérje („transziens receptorpotenciál kation csatorna V4,”), *egy kalcium permeabilis nem szelektív kation csatorna*, mely a vasopressintermelést gátolja. Ennek a csatornának egy „loss of function” mutációja viszont egyes pszichiatriai betegek polidipsziájához és hyponatremiássá válásához vezetnek.

A szérum nátriumszintjét mérő másik, a NaX csatorna, vízfelvételben betöltött szerepét már kimutatták. Egy 6 éves kislánynak 199 mmol/l-es hipernatrémiája volt de *szomjúságérzése nem* mert hasi ganglioneurómája NaX csatornát termelt és antitestképződést váltott ki és így a vasopresszinképződés „autoimmun” gátlása állt fenn. A szerzők sejttenyészetben és állatkísérletben kimutatták, hogy ezek az ellenanyagok felismerik az agyi NaX csatornákat, és gátolják a működésüket.

## A kálium jelentősége a membránpotenciál és az ozmolaritás fenntartásában

A káliumnak szerepe van a membránpotenciál fenntartásában, és a káliumháztartás zavarai növelik a mortalitást. Lapunkban jelent már meg közlemény és Kommentár a hiperkalémia jelentőségéről (20). A kálium befolyásolja az ozmolaritást is, a hiány a hiponatrémiának kedvez és közvetlen klinikai következményekkel jár. A tiazid hyponatremia káliumpótlással való kezelése olykor kiszámíthatatlan szérum nátrium szintemelkedéssel jár és a túl gyors korrekció elhárításához esetleg desmopressin alkalmazása lehet szükséges, amivel Kommentárunk elején foglalkoztunk.

### Kommentár Irodalom

1. Radó J.:Vizintoxicatio. In: Haris, Á, Radó J A víz-és elektrolitháztartás zavarai. Medicina, Budapest (2008):
- 2..Rado, J. P. (1973): Water intoxication during carbamazepine treatment. British Medical Journal. 3, 479.
3. Radó,J., Csányi, P: Diuretikum által okozott hyponatraemia vízintoxikáció. Orv. Hetil. 1989;130:25-26.
- 4.Kiss I, Finta P E: A hyponatraemia okozta tünetegyüttes sokfélesége Casus Medicinales \ Kór-Történetek \ 2010 – 9. szám
- 5 Haris Á, Demeter P, Tóth I, Polner K. Comatosus állapothoz vezető súlyos hyponatraemia „félreértett” kolonoszkópiás előkészítés kapcsán. Orvosi Hetilap 2010; 151:828-31.
6. Radó J, Kovács A :Diuretikum által okozott vízmérgezés.Hypertonia és Nephrologia 2011;15(2):81-85.
- 7.Molnár Z, Farkas V, Nemes L, Reusz GyS, Szabó AJ: Hyponatraemic seizures resulting from inadequate post-operative fluid intake following a single dose of desmopressin. Nephrol Dial Transplant 2005;20: 2265-2267.
8. Soupart, A. Alföldi,S.\_ et al.:Successful Long-Term Treatment of Hyponatremia in Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion with Satavaptan (SR121463B), an Orally Active Nonpeptide Vasopressin V2-Receptor Antagonist *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 1154–1160.

9. Kamel K. S. and Halperin M L. :Managing Overly Rapid Correction of Chronic Hyponatremia: An Ounce of Prevention or a Pound of Cure? *J Am Soc Nephrol* 21: 2015–2016, 2010. doi: 10.1681/ASN.2010101062
10. Sterns, R, H; Hix, J K; Silver, St :Treatment of hyponatremia Current Opinion in Nephrology & Hypertension: Molecular cell biology and physiology of solute transport: Edited by David Mount. doi: 10.1097/MNH.0b013e32833bfa64 September 2010 ; 19:(5), 493–498.
11. Radó J, Pató É. Schwartz-Bartter-syndroma hosszú DDAVP kezelés után diabetes insipidusos betegben. *Orv Hetil* 1983, 124, 1323-1326.-
12. Ayus JC, Arieff AI. Therapy of dDAVP-associated hyponatremia can lead to permanent brain damage. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: PUB002
13. Cobb WE: Management of neurogenic diabetes insipidus with dDAVP and other agents. pp. 139-163. In: Reichlin S.: The neurohypophysis. Physiological and clinical aspects. Plenum Medical Book Company. New-York, London.
14. Rado JP, Marosi J, Fischer J, Tako J, Kiss N: Relationship between the dose of 1-deamino-8-d-arginine vasopressin (dDAVP) and the antidiuretic response in man. *Endokrinologie* 66: 184-195 ,1975.
15. Rado JP, Marosi J, Fischer J: Comparison of the antidiuretic effects of single intravenous and intranasal doses of DDAVP in diabetes insipidus. *Pharmacology* 15: 40-45, 1977.
16. Radó J.: Humán farmakológiai kutatásaink desmopressinnel és más készítményekkel neurohypophyseális és nephrogen diabetes insipidusban: I. Neurohypophyseális diabetes insipidus és II. nephrogen diabetes insipidus. *Hypertonia és Nephrologia*. 2007. 11: 181–198 és 2007. 11: 244–256.
17. Radó J: Az emberi vízháztartás. *Magyar Tudomány* 2012;11:1140-1147
18. Radó, J.: A fagyáspontcsökkenéstől az ozmolalitásig (Korányi Sándor Emlékelőadás 2004 alapján) *Hypertonia és Nephrologia*. 2005; 9: 4–13.
19. Kamel K. S. and Halperin M L. :The importance of distal delivery of filtrate and residual water permeability in the pathophysiology of hyponatremia. *Nephrol. Dial Transplant* 2012;27:872-875.
20. Radó J.: Hyperkalaemia . Kommentár. *Orvostovábbképző Szemle* 2007;14 (1) 93-95.