

## Αρχές μετακίνησης υγρών-Υπονατρίαιμικός και υπερνατρίαιμικός ασθενής

**Πως κατανέμεται κάθε διάλυμα που χορηγείται; Ποια η σημασία χρήσης του κάθε ενός**

Είναι σχεδόν βέβαιο ότι σε κάθε νοσηλευόμενο ασθενή, μέσα στις θεραπευτικές οδηγίες περιλαμβάνεται και η χορήγηση ποικίλων διαλυμάτων ενδοφλεβίως. Πόσο όμως βέβαιο είναι αν αυτές ανταποκρίνονται στις πραγματικές ανάγκες του και πόσοι από τους γιατρούς που δίνουν τέτοιες οδηγίες γνωρίζουν με ακρίβεια τη σημασία τους; Το ερώτημα δεν είναι υποθετικό, αλλά πραγματικό, διότι ελάχιστοι σκέφτονται σε βάθος όταν πρόκειται να αντιμετωπίσουν τέτοια περιστατικά, στα οποία μάλιστα η οδηγία χορήγησης διαλυμάτων δεν αποτελεί τη βασική θεραπευτική αγωγή. Φυσικά αυτός είναι και ο λόγος που πολλοί ασθενείς ενώ εισέρχονται με φυσιολογικά επίπεδα  $\text{Na}^+$  και άλλων ηλεκτρολυτών, μετά από ορισμένες ημέρες νοσηλείας εμφανίζουν πρόσθετες ηλεκτρολυτικές διαταραχές (συνηθέστερα υπονατρίαιμία). Για το λόγο λοιπόν αυτό θα αναπτυχθούν παρακάτω τα διαλύματα που συνήθως χρησιμοποιούνται, οι ενδείξεις και η κατανομή τους, έτσι ώστε να γίνει κατανοητό γιατί χορηγείται το ένα ή το άλλο ανάλογα με τον ασθενή.

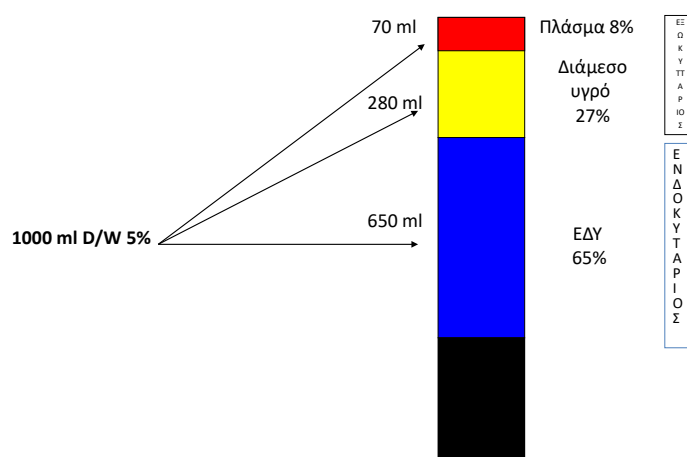
Είναι πρωταρχικής σημασίας να τονιστεί και πάλι ότι το καθαρό ύδωρ μετακινείται ελεύθερα διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών, με **βάση τη διαφορά ωσμωτικής πίεσης (ΩΠ)** που υπάρχει ανάμεσα στους χώρους και διαμερίσματα του οργανισμού. Αυτό σημαίνει ότι άσχετα με το που χορηγείται το ύδωρ αυτό ταχύτατα μετακινείται προς κάθε κατεύθυνση, έτσι ώστε να διατηρείται η ΩΠ ίση ανάμεσα σ' όλα τα διαμερίσματα του οργανισμού.

Μία άλλη έννοια που πρέπει να διευκρινιστεί είναι και αυτή της **ηλεκτρικής ουδετερότητας**. Αυτή σημαίνει ότι σε κάθε διαμέρισμα του οργανισμού άσχετα από τον συνολικό αριθμό των φορτισμένων σωματιδίων που υπάρχουν, τα αρνητικά

είναι ίσα με τα θετικά. Άρα όταν αναφερόμαστε σε διαταραχές του  $\text{Na}^+$ , πρέπει να γνωρίζουμε ότι τότε συνυπάρχουν και διαταραχές του  $\text{Cl}^-$  ή των  $\text{HCO}_3^-$ .

Αναφερόμενοι στην ωσμωτικότητα των διαλυμάτων που συνήθως χορηγούνται αυτά συνήθως έχουν την ωσμωτικότητα του ορού του ανθρώπου, έτσι ώστε να μη προκαλούν προβλήματα (λ.χ. αιμόλυση από αραιά διαλύματα κ.ά). Ωστόσο ο ορός γλυκόζης 5% παρά το ότι έχει αρχικά ωσμωτικότητα όπως και ο ορός του φυσιολογικού ανθρώπου, σύντομα μέσα στην κυκλοφορία μετατρέπεται σε υπότονο διάλυμα (με ωσμωτικότητα 0), μετά φυσικά το μεταβολισμό της γλυκόζης που περιέχει. Αυτό σημαίνει ότι σε κάθε χορήγηση διαλύματος γλυκόζης το τελικό διάλυμα που χορηγείται είναι μόνο ύδωρ.

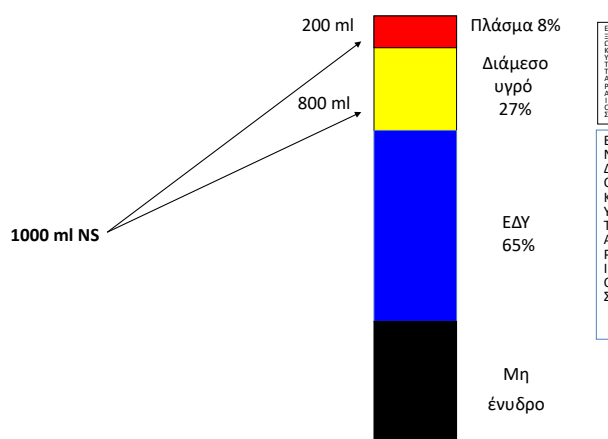
**Γλυκόζης 5% ή 10%** Τα διαλύματα αυτά σύμφωνα με τις γνώσεις περί μετακίνησης του ύδατος και τους χώρους κατανομής του, κατανέμονται κατά τα 2/3 στον ενδοκυττάριο χώρο και κατά το 1/3 στον εξωκυττάριο (διάμεσο και ενδαγγειακό) (Εικ. 1). Άρα όταν χορηγούνται σε ασθενή με υπόταση και μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας μόνο το 1/3 της ποσότητας που δίδεται θα παραμείνει στον εξωκυττάριο χώρο και από αυτό μόνο το 1/5 στον ενδαγγειακό χώρο. Πρέπει όμως να υπενθυμιστεί ότι ο οργανισμός έχει πεπερασμένες δυνατότητες μεταβολισμού της γλυκόζης (0,5 gr γλυκόζης/kgΣΒ/ώρα), γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις χορήγησης μεγάλων ποσοτήτων από τα διαλύματα αυτά. Είναι λοιπόν προφανές ότι τα διαλύματα γλυκόζης δεν εξυπηρετούν ασθενείς με εξωκυττάρια αφυδάτωση, υπόταση και μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας, ενώ είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά και χρήσιμα σε ασθενείς με ενδοκυττάρια αφυδάτωση.



56

**Εικόνα 1:** Χώροι κατανομής ορών δεξτρόζης

**Διαλύματα χλωριούχου νατρίου** Αυτά είναι ποικίλης σύνθεσης, ωστόσο αυτό που χρησιμοποιείται συνηθέστερα είναι ο φυσιολογικός ορός (περιεκτικότητας 0,9% σε NaCl). Είναι προφανές ότι ο τελευταίος έχοντας ωσμωτικότητα αντίστοιχη με εκείνη του ορού, μετά τη χορήγησή του θα αυξήσει τον όγκο του ενδαγγειακού χώρου, χωρίς να μεταβάλλει την ωσμωτικότητά του, γεγονός που σημαίνει ότι δε θα μετακινηθεί ο όγκος που χορηγείται προς καμία κατεύθυνση. Άρα **κάθε φυσιολογικός ορός που χορηγείται παραμένει κατ' αρχήν στον ενδαγγειακό χώρο** και στη συνέχεια κατανέμεται αναλογικά στον εξωκυττάριο χώρο (1/5 ενδαγγειακά και 4/5 στον διάμεσο χώρο) (**Εικ. 2**). Φυσικά όταν χορηγείται ορός NaCl με μεγαλύτερη ή μικρότερη περιεκτικότητα σε  $\text{Na}^+$  απ' ότι ο φυσιολογικός ορός, είναι προφανές ότι θα μεταβάλλει αντίστοιχα την ωσμωτικότητα του ενδαγγειακού χώρου, οπότε θα προκαλέσει και ανάλογη μετακίνηση ύδατος, μέχρις ότου αποκατασταθεί η νέα ωσμωτική ισορροπία.



53

**Εικόνα 2:** Χώροι κατανομής ορού NaCl 0,9%

**Ringer's lactate** Τα διαλύματα αυτά έχουν σύνθεση που προσομοιάζει περισσότερο με εκείνη του ορού του φυσιολογικού ανθρώπου (εκτός από  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  έχουν  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  και γαλακτικά που μεταβολίζονται στον οργανισμό σε  $\text{HCO}_3^-$ ), με αποτέλεσμα η χορήγησή τους να μπορεί να μεταβάλλει τη σύνθεση του οργανισμού εκτός από την περιεκτικότητά του σε  $\text{Na}^+$  και σε άλλους ηλεκτρολύτες, όπως επίσης και την οξεοβασική ισορροπία. Χορηγούνται συνήθως σε καταστάσεις όπου είναι γνωστό ότι οι απώλειες είχαν αντίστοιχη με τον ορό αυτό σύνθεση (λ.χ. παροχετεύσεις γαστρεντερικού σωλήνα από το 12/δάκτυλο και κάτω). Κατανέμεται αναλογικά στον εξωκυττάριο χώρο.

**Αίμα, πλάσμα και λευκωματίνη** Τα διαλύματα αυτά αποσκοπούν στην αύξηση του αιματοκρίτη και στη βελτίωση των συνθηκών μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς (ολικό αίμα), όπως και στην αύξηση της κολλοειδωσμητικής πίεσης (αίμα, πλάσμα, λευκωματίνη), που αποσκοπεί στην αύξηση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας, διαμέσου μετακίνησης ύδατος από το διάμεσο χώρο προς τον ενδαγγειακό. Κατά τη χορήγησή τους πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φυσιολογική σύνθεση του οργανισμού σε λευκωματίνη, διότι λ.χ. χορηγώντας 100 ml διαλύματος λευκωματίνης 20% παρέχονται στον ασθενή 2 γραμμάρια λευκωματίνης/1.000 ml,

δηλαδή περιεκτικότητα ίση με το 1/2 του φυσιολογικού ανθρώπινου ορού. Τα κολλοειδή διαλύματα παραμένουν στο χώρο όπου χορηγήθηκαν (ενδαγγειακός) και δεν έχουν τη δυνατότητα να μετακινηθούν αλλού, εκτός κι αν υπάρχει νεφρωσικό σύνδρομο ή κίρρωση του ήπατος, οπότε μπορούν να μετακινηθούν και στο διάμεσο χώρο (τουλάχιστον τα λευκώματα) Έτσι σε χορήγηση τέτοιων διαλυμάτων αναμένεται αύξηση της κολλοειδωσμητικής πίεσης του ενδαγγειακού χώρου και στη συνέχεια μετακίνηση ύδατος προς αυτόν από το διάμεσο και ενδοκυττάριο.

### **Ειδικές παθολογικές καταστάσεις**

**Ενδοκυττάρια αφυδάτωση** Πρόκειται για ασθενείς που για κάποιο λόγο έχασαν από τον εξωκυττάριο (ενδαγγειακό) χώρο περισσότερο ύδωρ απ' ότι  $\text{Na}^+$ , αυξήθηκε εξαιτίας αυτού η ωσμωτικότητα του ενδαγγειακού χώρου, με αποτέλεσμα να μετακινηθεί ύδωρ από τον ενδοκυττάριο χώρο προς τον ενδαγγειακό. Από τον μηχανισμό που αναφέρθηκε γίνεται κατανοητό ότι τέτοιοι ασθενείς δύσκολα εμφανίζονται με αιμοδυναμικές διαταραχές (δεν έχουν υπόταση) προφανώς εξαιτίας της εύκολης αποκατάστασης της ισορροπίας με μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο χώρο που είναι τεράστιος σε σχέση με τον ενδαγγειακό. Αυτό όμως που κυρίως έχουν οι ασθενείς αυτοί είναι η έντονη δίψα (αφυδάτωση και συρρίκνωση κυττάρων υποθαλάμου), η έγερση του δέρματος (υπερκλείδια και στην έσω μηροβουβωνική χώρα) σε πτυχή, η ξηρή γλώσσα και γενικά η νωθρότητα. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει βασικά τη χορήγηση υπότονων ορών (γλυκόζης 5%) ή και ύδατος από το στόμα. Μεγάλη σημασία στους ασθενείς αυτούς που έχουν συνήθως υπερνατριαιμία έχει η σταδιακή μείωση του  $\text{Na}^+$  του ορού (δεν επιτρέπεται να μειώνεται περισσότερο από 0,5 mEq/L/ώρα).

**Εξωκυττάρια αφυδάτωση** Πρόκειται για ασθενείς που έχασαν νάτριο και ύδωρ σε ποσότητες αντίστοιχες, έτσι ώστε να εμφανίζονται με υπόταση, αδυναμία, ζάλη κ.ά. Αυτοί δεν παρουσιάζουν τα ευρήματα της ενδοκυττάριας αφυδάτωσης

(ξηρή γλώσσα, δίψα κ.ά), ενώ έχουν έντονες τις εκδηλώσεις της καταπληξίας. Η ωσμωτικότητα του ενδαγγειακού χώρου συνήθως είναι ελαφρά αυξημένη (απώλεια ισότονου ή ελαφρά υπότονου διαλύματος) και δεν είναι ικανή η μικρή μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο χώρο να βελτιώσει την κατάσταση. Αντιμετωπίζονται με φυσιολογικό κυρίως ορό και η αγωγή στοχεύει πρωταρχικά την αποκατάσταση της αιμοδυναμικής του ασθενούς.

### **Υποωσμωτικές καταστάσεις-υπονατριαιμία**

Υπονατριαιμία είναι η κατάσταση κατά την οποία το  $\text{Na}^+$  του ορού είναι χαμηλότερο από 135 mEq/L και αποτελεί μία συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσοκομειακούς ασθενείς (στον παθολογικό τομέα απαντάται στο 4% των περιπτώσεων). Οξεία υπονατριαιμία είναι αυτή κατά την οποία το  $\text{Na}^+$  του ορού μειώνεται τουλάχιστον κατά 12 mEq/L/24ωρο και παραμένει χαμηλό για πάνω από 48 ώρες.

Είναι σημαντικό να γίνει κατανοητό ότι **η υπονατριαιμία αποτελεί διαταραχή κυρίως του ισοζυγίου του ύδατος** (υπερβολική πρόσληψη ή κατακράτηση), μπορεί ωστόσο να συμβεί και όταν παρατηρείται μεγαλύτερη, σε σχέση με το ύδωρ απώλεια ωσμωλίων (γαστρεντερικές ή νεφρικές απώλειες). Έτσι οι κυριότερες αιτίες υποωσμωτικότητας σε βαριά πάσχοντες ασθενείς είναι η έντονη κατακράτηση υγρών, η απώλεια  $\text{Na}^+$  ή και ο συνδυασμός των δύο αυτών.

Αφού οι φυσιολογικοί νεφροί έχουν τεράστια δυναμική ικανότητα για αποβολή ύδατος ελεύθερου ηλεκτρολυτών (600-1.200 ml/ώρα), οι περισσότερες περιπτώσεις οξείας δηλητηρίασης με ύδωρ συμβαίνουν σε διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας. Η υπονατριαιμία από αραιώση προκαλείται από αδυναμία αποβολής ικανής ποσότητας ύδατος και συμβαίνει όταν ο οργανισμός αδυνατεί για έναν από τους παρακάτω λόγους να αποβάλλει αραιά ούρα:

- σε ανεπαρκή προσφορά  $\text{Na}^+$  και ύδατος στις περιοχές αραίωσής τους, λόγω μειωμένης διήθησης (νεφρική ανεπάρκεια) ή αυξημένης επαναρρόφησης στα εγγύς σωληνάρια (γαστρεντερικές απώλειες),
- σε περιπτώσεις όπου δεν γίνεται η επαναρρόφηση της απαραίτητης ποσότητας  $\text{Na}^+$  στις θέσεις αραίωσης των ούρων και
- όταν η ADH εκκρίνεται σε αυξημένες ποσότητες.

**Παθοφυσιολογία** Τρία είναι τα αισθητήρια του οργανισμού που αντιλαμβάνονται τη μεταβολή του ισοζυγίου του ύδατος. Δύο από αυτά, οι ωσμωϋποδοχείς και το κέντρο της δίψας, απαντούν σε μικρές μεταβολές της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου χώρου (2%), ενώ οι τασεοϋποδοχείς απαντούν σε μεταβολές του δραστικού όγκου κυκλοφορίας (>10%). Η **τριάδα δίψα, έκκριση ADH και νεφρικοί συμπυκνωτικοί και αραιωτικοί μηχανισμοί** επιδρούν από κοινού για τη διατήρηση της ωσμωτικότητας, τροποποιώντας τον όγκο του ύδατος στον οποίο βρίσκονται κατανεμημένα τα ωσμώλιά του. Μικρές τροποποιήσεις της τονικότητας (~2%) μετατρέπονται γρήγορα σε μεγάλες μεταβολές του αισθήματος της δίψας, της έκκρισης ADH και της αποβολής του ύδατος από τους νεφρούς. Τονίζεται ότι η **αποκατάσταση της υπογκαιμίας γίνεται με θυσία της τονικότητας**.

Το  $\text{Na}^+$  του ορού είναι αυτό που καθορίζει βασικά την ωσμωτικότητά του, με αποτέλεσμα η υπονατρίαμια ( $\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$ ) συνήθως να συνοδεύεται από υποωσμωτικότητα. Η σχέση αυτή είναι πολύ σημαντική επειδή η χαμηλή συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  στον ορό και η χαμηλή ωσμωτικότητα στο χώρο αυτό, συνοδεύονται από μετακίνηση ύδατος προς τον ενδοκυττάριο χώρο, μεταξύ των οποίων και των εγκεφαλικών κυττάρων, γεγονός που αποτελεί τον υπεύθυνο μηχανισμό για τη συμπτωματολογία που συνοδεύει τα σύνδρομα αυτά.

Σε κάθε υπονατρίαμια που οδηγεί σε υποωσμωτικότητα πρέπει να διεγείρεται ο μηχανισμός που ευθύνεται για την εμφάνισή της, όπως και αυτός που την διαιωνίζει. Βέβαια η απώλεια ισοωσμωτικών υγρών δεν μπορεί να μειώσει άμεσα τα επίπεδα του  $\text{Na}^+$  του ορού, αν και στην περίπτωση αυτή μπορεί να προκύψει υπονατρίαμια, όταν αυτές οι απώλειες αντικαθίστανται με καθαρό ύδωρ χωρίς ηλεκτρολύτες. Αυτό οδηγεί σε αύξηση του ύδατος του οργανισμού σε σχέση

με τα διαλυμένα σωματίδια, γεγονός που αποτελεί το συνήθη μηχανισμό πρόκλησης υποωσμωτικότητας.

Όπως αναφέρθηκε σε κάθε υπονατρίαμια δεν αρκεί μόνο η ύπαρξη ενός μηχανισμού πρόκλησής της, αλλά και η ύπαρξη κάποιου μηχανισμού που την διατηρεί και την διαιωνίζει. Έτσι είναι γνωστό ότι κάθε φορά που μειώνεται η ωσμωτικότητα του ορού, μειώνεται και η έκκριση της ADH, με αποτέλεσμα την αυξημένη απώλεια καθαρού ύδατος και την αποκατάσταση της διαταραχής (αποβολή του 80% των υγρών που κατακρατήθηκαν μέσα σε τέσσερις ώρες).

Αφού όμως η ικανότητα αποβολής ούρων είναι πολύ μεγάλη, υποωσμωτικότητα από κατακράτηση ύδατος μπορεί να προκύψει μόνο όταν υπάρχει διαταραχή στην απομάκρυνση υγρών δια των νεφρών. Μία σπάνια εξαίρεση αυτού του κανόνα είναι ο ασθενής με πρωτοπαθή πολυδιψία, ο οποίος προσλαμβάνει πολύ μεγάλες ποσότητες ύδατος, οι οποίες ξεπερνούν τις φυσιολογικές δυνατότητες αποβολής δια των νεφρών.

Πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι η αποβολή ύδατος ελεύθερου ηλεκτρολυτών εξαρτάται από δύο παράγοντες:

- την επαναρρόφηση του NaCl χωρίς ύδωρ στα τμήματα αραίωσης των σωληναρίων (ανιόν σκέλος αγκύλης Henle και σε μικρότερο βαθμό στα άπω σωληνάκια) και
- την απομάκρυνση του ύδατος λόγω μη διαπερατότητας των αθροιστικών σωληναρίων σ' αυτό (έλλειψη ADH).

Αυτός είναι ο λόγος που κάθε μείωση στην αποβολή του ελεύθερου ύδατος (που είναι απαραίτητη για να εμφανιστεί υπονατρίαμια) πρέπει να συνοδεύεται και από διαταραχή σε ένα από τα δύο αυτά σημεία. Όλες σχεδόν οι υπονατρίαμιες χαρακτηρίζονται από υπερβολικά αυξημένα επίπεδα ADH ή από μειωμένο δραστικό όγκο κυκλοφορίας.



**Κλινική εικόνα** Αν και ως υπονατρίαζα ορίζεται κάθε περίπτωση με  $\text{Na}^+$  ορού  $<135 \text{ mEq/L}$ , συμπτώματα δεν εμφανίζονται αν το  $\text{Na}^+$  του ορού δεν μειωθεί κάτω από  $125 \text{ mEq/L}$ . Αυτά εξαρτώνται από:

- τη βαρύτητά της (επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού),
- την ταχύτητα με την οποία εγκαταστάθηκε (οξεία ή χρόνια) και
- την αιτία που την προκάλεσε (υπογκαιμική ή υπερογκαιμική).

**Οξεία υπονατρίαζα** Ενώ οι **νευρολογικές εκδηλώσεις** της οξείας υπονατρίαζας ή δηλητηριάσεως από ύδωρ (εγκατάσταση σε  $<24$  ώρες) στους ανθρώπους και τα πειραματόζωα συνήθως εμφανίζονται όταν μειωθεί το  $\text{Na}^+$  του ορού κάτω από  $125 \text{ mEq/L}$ , αν η υπονατρίαζα εγκατασταθεί σταδιακά (σε ημέρες), τα πειραματόζωα μπορεί να είναι ασυμπτωματικά ακόμη κι όταν το  $\text{Na}^+$  του ορού μειωθεί κάτω από τα  $100 \text{ mEq/L}$ .

Έτσι όταν η υπονατρίαζα εμφανίζεται ταχύτερα από το ρυθμό με τον οποίο τα εγκεφαλικά κύτταρα προσαρμόζονται στη διαταραχή που προέκυψε, τότε προκαλείται εγκεφαλικό οίδημα. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις της καταστάσεως αυτής αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά το 1920, μοιάζουν με εκείνες των μεταβολικών εγκεφαλοπαθειών και περιλαμβάνουν τον κεφαλόπονο, τη ναυτία, τους εμέτους, τη δυσφορία, την αδυναμία, την μείωση των τενοντίων αντανάκλασεων, την αναπνοή Cheyne-Stokes, την ασυνέργεια, τον τρόμο, τις αισθητικές διαταραχές, το παραλήρημα, την ψευδοπρομηκική παράλυση, τους σπασμούς (*grand mal*) και τελικά την αποπληξία και τον απεγκεφαλισμό.

Γενικά υπάρχει μεγάλη διακύμανση της συμπτωματολογίας από ασθενή σε ασθενή, σε περιπτώσεις αντίστοιχου βαθμού υπονατρίαζας. Για άγνωστους λόγους οι γυναίκες και μάλιστα αυτές πριν την εμμηνόπαυση, φαίνεται να εμφανίζουν συχνότερα σοβαρές νευρολογικές εκδηλώσεις και μη αναστρέψιμες νευρολογικές βλάβες, σε σχέση με τους άνδρες (ορισμένοι μάλιστα υποστηρίζουν ότι οι ορμόνες του φύλου πρέπει να παίζουν ρόλο, αφού δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στα συμπτώματα της υπονατρίαζας παιδιών και των δύο φύλων). Όταν το  $\text{Na}^+$  του ορού μειώνεται κάτω από τα  $125 \text{ mEq/L}$ , υπάρχει αρχικά ναυτία και

δυσφορία. Όταν βρίσκεται ξαφνικά ανάμεσα στα 115-120 mEq/L, οι ασθενείς παραπονιούνται για κεφαλόπονο, μπορεί δε να έχουν απάθεια και υπνηλία ή λήθαργο που εναλλάσσεται με περιόδους βίαιης συμπεριφοράς, κραυγές και παραλήρημα. Σε μεγαλύτερη μείωση του  $\text{Na}^+$  του ορού οι ασθενείς έχουν αποπληξία και κώμα. Δεν διαπιστώνονται συνήθως εστιακά σημεία, αν και αυτά μπορεί να υπάρξουν σε ορισμένους ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου εγκεφαλικού εμφράκτου. Τέλος η συμπτωματική υπονατρίαμια μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση μόνιμων νευρολογικών βλαβών ή και στο θάνατο. Οι περισσότερες από τις παραπάνω κλινικές εκδηλώσεις οφείλονται στην αύξηση του όγκου των εγκεφαλικών κυττάρων (εγκεφαλικό οίδημα), λόγω μετακίνησης ύδατος από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο, άσχετα αν η υπονατρίαμια είναι υπερογκαιμική ή υπογκαιμική.

Μέσα στις εκδηλώσεις της οξείας υπονατρίαμιας περιλαμβάνονται και η **απότομη μεταβολή του σωματικού βάρους** των ασθενών (αύξηση στην υπερογκαιμική και μείωση στην υπογκαιμική), το δέρμα είναι θερμό, υγρό και υπεραϊμικό, ενώ μπορεί να εμφανιστούν και σημεία οξείας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (στην υπερογκαιμική). Σε ασθενείς με οξεία υπονατρίαμια, οι οποίοι έχουν παράλληλα και υπογκαιμία μπορεί να υπάρχουν και οι εκδηλώσεις της, όπως αδυναμία, εύκολη κόπωση, μυϊκές κράμπες (κοιλιακών μυών), ζάλη και ορθοστατική υπόταση. Εκτός από τις νευρολογικές εκδηλώσεις που κυριαρχούν στην κλινική εικόνα της οξείας υπονατρίαμιας, αυτή η ηλεκτρολυτική διαταραχή μπορεί να επιπλακεί και από ραβδομύλυση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Χειρουργικοί ασθενείς που εμφανίζουν περίεργη συμπεριφορά και νευρολογικές εκδηλώσεις, πρέπει να θέτουν υπόνοια υπερυδάτωσης και υπονατρίαμιας.

Αύξηση του εξωκυττάριου όγκου, όπως οίδημα, δεν διαπιστώνεται σε ασθενείς με κατακράτηση ύδατος, λόγω συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH ή πρωτοπαθούς πολυδιψίας, αφού περίπου τα 2/3 του ύδατος που κατακρατείται εισέρχεται στον ενδοκυττάριο χώρο και υπάρχει παράλληλα και αυξημένη αποβολή  $\text{Na}^+$  και ύδατος στα ούρα λόγω της υπερογκαιμίας.

*Χρόνια υπονατρίαση* Η κλινική εικόνα της χρόνιας υπονατρίασης δεν εξαρτάται από την βαρύτητά της, αν και γενικά υπάρχει συσχέτιση μεταξύ  $\text{Na}^+$  ορού και διανοητικής καταστάσεως του ασθενή. Τα συμπτώματά της είναι ηπιότερα, ασαφή και μη ειδικά σε σχέση με εκείνα της οξείας και τείνουν να εμφανιστούν σε κατώτερα επίπεδα  $\text{Na}^+$  έναντι αυτών της οξείας. Αυτά περιλαμβάνουν ανορεξία, ναυτία, εμέτους, μυική αδυναμία και κράμπες. Οι ασθενείς γίνονται ευερέθιστοι και έχουν μεταβολές της προσωπικότητάς τους (γίνονται μη συνεργάσιμοι, συγχυτικοί και εχθρικοί). Υπάρχει κατάθλιψη (ποικίλου βαθμού), απάθεια, ημιπάρεση και θετικό σημείο Babinsky. Πολλοί οδηγούνται σε ψυχιατρεία επειδή εκδήλωσαν την υπονατρίαση τους με **ψυχωσική συνδρομή**. Σε πολύ χαμηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού υπάρχουν διαταραχές κατά την βάδιση, καταπληξία και σπανιότερα αποπληξία. Η χρόνια υπονατρίαση δεν προκαλεί κήλες (εγκεφάλου) ακόμη κι όταν το  $\text{Na}^+$  του ορού μειώνεται κάτω από 105 mEq/L.

**Εργαστηριακά ευρήματα** Σε ολιγουρικές καταστάσεις αυξάνεται στους νεφρούς η επαναρρόφηση της ουρίας, με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται στον ορό δυσανάλογη αύξησή της έναντι της κρεατινίνης. Όμως πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι αν η υπογλαιμία αφορά σε ασθενή με ηπατική νόσο ή σε άτομο που ήταν σε υπολευκωματούχο δίαιτα, είναι επίσης πιθανό η ουρία να μην αυξηθεί. Βέβαια σε καταβολικές καταστάσεις ή επί υπέρτασης αιμορραγίας από τον γαστρεντερικό σωλήνα, υπάρχει δυσανάλογη αύξηση της ουρίας, λόγω αυξημένης απορροφήσεως αίματος από το πεπτικό.

Φυσιολογικά οι Ευρωπαίοι και οι Αμερικανοί προσλαμβάνουν καθημερινά 150-200 mEq  $\text{Na}^+$ . Αποβολή στα ούρα μεγαλύτερων ποσοτήτων από αυτές, υποδηλώνει την ύπαρξη νοσήματος που χαρακτηρίζεται από νεφρική απώλεια  $\text{Na}^+$ . Έτσι ο προσδιορισμός της κλασματικής απέκκρισης του  $\text{Na}^+$  ή του  $\text{Cl}^-$  και τα επίπεδα των τελευταίων στα ούρα αποτελούν καλούς δείκτες, που πληροφορούν για την πιθανή ύπαρξη διαταραχής στο ισοζύγιο των υγρών. Σε υπογλαιμικούς ασθενείς το  $\text{Na}^+$  των ούρων είναι <20 mEq/L, τα δε ούρα έχουν  $\Omega\text{Π}>600 \text{ mOsm/L}$  και  $\text{EB}>1.020$ .

Η μείωση του αιματοκρίτη και των λευκωμάτων του ορού αποτελούν επίσης δείκτες, οι οποίοι όμως δεν είναι πολύ καλοί εξαιτίας:

- του μεγάλου εύρους φυσιολογικών τιμών τους και
- της μεγάλης συχνότητας ύπαρξης αναιμίας ή υπολευκωματιναιμίας σε διαφόρους ασθενείς.

Βέβαια ο αιματοκρίτης μπορεί να είναι ακόμη και φυσιολογικός επειδή εξαρτάται από τον όγκο που καταλαμβάνουν τα ερυθροκύτταρα, όπου βέβαια στην υπονατρίαζία αυξάνεται ο όγκος τους, παράλληλα με τον όγκο του ορού (οίδημα ερυθροκυττάρων).

**Διάγνωση** Η **υπόνοια** της ηλεκτρολυτικής διαταραχής αποτελεί το πρωταρχικό βήμα για τη διάγνυσή της. Η ύπαρξη εκδηλώσεων από το ΚΝΣ σε ασθενείς με νόσο που ευθύνεται για υπονατρίαζία ή λήψη φαρμάκων που προκαλούν αυτή την ηλεκτρολυτική διαταραχή, όπως και ο προσδιορισμός του  $\text{Na}^+$  του ορού, θέτουν τη διάγνωση. Στη συνέχεια από το **ιστορικό** (λήψη φαρμάκων, ύπαρξη εμέτων, διαρροϊκών κενώσεων ή ποικίλων αιτίων συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης ADH), όπου βέβαια σε χρόνιες υπονατρίαζίες υπάρχουν συχνά διαγνωστικές δυσκολίες και από τη **φυσική εξέταση** γίνεται αντιληπτό το είδος της (υπο- ή υπερ-ογκαιμική κ.ά). Έτσι στους περισσότερους ασθενείς με υπονατρίαζία μία προσεκτική εξέταση παρέχει πληροφορίες για την κατάσταση του ενδαγγειακού χώρου (φυσιολογικός, αυξημένος ή ελαττωμένος), όμως τελικά η αιτιολογική της διάγνωση πρέπει να γίνεται με βάση:

- τον όγκο του εξωκυττάρου χώρου,
- το  $\text{Na}^+$  των ούρων 24ώρου,
- το ειδικό βάρος των ούρων,
- τη σχέση ουρίας/κρεατινίνης ορού και
- το ουρικό του ορού.

Όσο αφορά τον ενδαγγειακό χώρο η πιο ευαίσθητη κλινική δοκιμασία ελέγχου της καταστάσεώς του είναι η **μέτρηση της αρτηριακής πίεσης** και των **σφύξεων** του ασθενούς σε ύπτια θέση. Αν η απότομη έγερση προκαλέσει μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά περισσότερο από 15 mmHg, υποδηλώνεται ότι υπάρχει υπογκαιμία. Βέβαια η δοκιμασία αυτή δεν είναι αξιόπιστη όταν υπάρχει σακχαρώδης διαβήτης,

νόσος Parkinson ή καταστάσεις με νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ένας άλλος τρόπος εκτιμήσεως του ενδαγγειακού χώρου είναι και η εξέταση των **φλεβών του τραχήλου**, οι οποίες φυσιολογικά σε ύπτια θέση γεμίζουν, ενώ παραμένουν άδειες όταν υπάρχει μείωση του ενδαγγειακού χώρου (**Εικ. 3**). Η ύπαρξη υπότασης, ταχυκαρδίας και **μείωσης της σπαργής του δέρματος** υποδηλώνουν μείωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών. Τέλος η ακρόαση της καρδιάς (ύπαρξη τρίτου τόνου) και των **πνευμόνων** (τρίζοντες), παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την κατάσταση του ενδαγγειακού χώρου.



**Εικόνα 3:** Διατεταμένη σφαγίτιδα σε περίπτωση ασθενούς με υπερογκαιμία

Ο εξωκυττάριος χώρος χωρίζεται σε δύο κύριους, το διάμεσο που περιέχει τα 4/5 των υγρών του (16% του σωματικού βάρους) και τον ενδαγγειακό που περιέχει το υπόλοιπο 1/5 (4% του σωματικού βάρους). Επειδή όμως το οίδημα γίνεται

έκδηλο, όταν αυξηθεί ο διάμεσος χώρος κατά 3-4 L, φαίνεται ότι πρέπει συνολικά για να γίνει αυτό εμφανές να αυξηθεί το ύδωρ του οργανισμού κατά 9-12 L. Η εμφάνιση λοιπόν οιδήματος δεν μπορεί να συμβεί αν δεν υπάρχει κατακράτηση  $\text{Na}^+$ , έστω και παροδική, η δε παρουσία του υποδηλώνει την αύξηση των υγρών στο διάμεσο χώρο. Το οίδημα αυτό σε καταστάσεις κατακράτησης  $\text{Na}^+$  αφήνει εντύπωμα κατά τη σταθερή πίεση για 10 sec, πάνω σε μαλακό ιστό με τον μεγάλο δάκτυλο.

Αρχικά σε κάθε περίπτωση υπονατριάμιας πρέπει να αποκλείονται αυτές που συνοδεύονται από φυσιολογική ή αυξημένη ΩΠ. Η μέτρηση της ΩΠ του ορού και της ΩΠ και του  $\text{Na}^+$  των ούρων αποτελούν τις τρεις απλές εξετάσεις που βοηθούν σημαντικά στη διάγνωση. Σε πραγματική υπονατριάμια η ΩΠ του ορού μειώνεται. Στην πλειοψηφία των υπονατριάμικών ασθενών η αποβολή του ύδατος είναι επηρεασμένη και η ΩΠ των ούρων ξεπερνά τα 100 mOsm/L. Αυτή συνήθως κυμαίνεται ανάμεσα στα 100-200 mOsm/L και ενώ είναι χαμηλότερη από αυτή του ορού (υποωσμωτικά ούρα) είναι εν τούτοις παράδοξα πολύ αυξημένη. Ο προσδιορισμός λοιπόν της **ΩΠ των ούρων** είναι απαραίτητος για να υπολογιστεί η ικανότητα αποβολής ύδατος από τους νεφρούς. Η πραγματική υπονατριάμια με υποωσμωτικότητα προκαλεί σε φυσιολογικές συνθήκες πλήρη καταστολή στην έκκριση ADH, οπότε η ΩΠ των ούρων είναι <100 mOsm/L. Η διαπίστωση υψηλής τιμής υποδηλώνει διαταραχή στην αποβολή του ύδατος, που συχνά οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα ADH. Όμως η διαπίστωση πολύ αραιών ούρων ίσως υποδηλώνει και ύπαρξη πρωτοπαθούς πολυδιψίας, όπου βέβαια η διαφορική διάγνωση είναι δυσκολότερη. Στην τελευταία περίπτωση η ΩΠ των ούρων παραμένει χαμηλή, έως ότου το  $\text{Na}^+$  του ορού επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα, απάντηση που επιτυγχάνεται όταν διακοπεί η πρόσληψη ύδατος. Όσον αφορά στο **EB των ούρων** αυτό ελαττώνεται όταν αυξάνεται ο δραστικός όγκος κυκλοφορίας και αυξάνεται όταν αυτός ελαττώνεται. Επίσης το EB των ούρων δεν είναι τελείως χαμηλό σε κάθε υπονατριάμια από απρόσφορη έκκριση ADH, ενώ πραγματικά χαμηλό EB υπάρχει σε καθαρή δηλητηρίαση με ύδωρ.

Το  $\text{Na}^+$  των ούρων βοηθά στη διαφορική διάγνωση ανάμεσα στην υπογκαιμία και στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH. Αυτό πρέπει να είναι  $<15 \text{ mEq/L}$  σε ασθενείς με υπονατριάμια (εκτός αν υπάρχει νεφροπάθεια με απώλεια  $\text{Na}^+$ , λήψη διουρητικών, μεταβολική αλκάλωση και υποαλδοστερονισμός) και  $>20 \text{ mEq/L}$  σε απρόσφορη έκκριση ADH, αφού η κατακράτηση του ύδατος οδηγεί σε διαστολή του εξωκυττάριου χώρου και αναστολή έκκρισης αλδοστερόνης.

Η χορήγηση διαλύματος  $\text{NaCl}$  βοηθά σε οριακές περιπτώσεις, όπου αν υπάρχει πραγματική υπογκαιμία, το  $\text{Na}^+$  των ούρων παραμένει χαμηλό, ενώ όταν υπάρχει σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH, η επιπλέον αύξηση των εξωκυττάριων υγρών αυξάνει ακόμη περισσότερο το  $\text{Na}^+$  των ούρων, που μπορεί να ξεπεράσει τα  $100 \text{ mEq/L}$ .

Ταυτόχρονη ύπαρξη **διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας ή του  $\text{K}^+$**  βοηθά στη διάγνωση σε ορισμένες περιπτώσεις υπονατριάμιας. Υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση υπάρχει σε ασθενείς με εμέτους ή σε εκείνους που λαμβάνουν διουρητικά. Υποκαλιαιμία μπορεί να υπάρχει και σε ασθενείς με πρωτοπαθή πολυδιψία λόγω αυξημένης αποβολής ούρων. Αυτό συμβαίνει διότι ακόμη και επί υποκαλιαιμίας τα φυσιολογικά άτομα αποβάλλουν τουλάχιστον  $5-15 \text{ mEq K}^+/\text{L}$ . Αν λοιπόν ο ημερήσιος όγκος των ούρων είναι  $10 \text{ L}$  ή και περισσότερο, τότε αυτά θα περιέχουν τουλάχιστον  $50-100 \text{ mEq K}^+$ , τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε υποκαλιαιμία. Αντίθετα ύπαρξη υπερκαλιαιμίας υποδηλώνει μειωμένη νεφρική αποβολή  $\text{K}^+$ , λόγω νεφρικής ανεπάρκειας, έντονης υπογκαιμίας, επινεφριδιακής ανεπάρκειας ή υποαλδοστερονισμού (μαζί με μεταβολική οξέωση).

Από τις εργαστηριακές εξετάσεις του ορού τα χαμηλά επίπεδα **ουρίας και ουρικού** υποδηλώνουν αυξημένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και μειωμένη επαναρόφησης τους, γεγονός που σημαίνει χρόνια υπερογκαιμία. Η ουρία του ορού αυξάνεται κάθε φορά που υπάρχει ελάττωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας, ενώ υπό τις συνθήκες αυτές δεν αυξάνεται η κρεατινίνη του.

Άλλοι τρόποι εκτίμησης του όγκου του εξωκυττάριου χώρου είναι και το καθημερινό **ζύγισμα** του ασθενούς, η γνώση των προσλαμβανόμενων και

αποβαλλόμενων υγρών (όταν είναι ενδονοσοκομειακοί), οι **επανειλημμένες ακτινογραφίες θώρακα** κ.ά. Η παρουσία πνευμονικών γραμμών στις ακτινογραφίες και τρίτου τόνου κατά την ακρόαση της καρδιάς, αποτελούν αλλά σημαντικά ευρήματα που υποδηλώνουν υπερφόρτωση της κυκλοφορίας.

**Διαφορική διάγνωση Υπότονη έναντι μη υπότονης υπονατριαιμία** Όταν αντιμετωπίζεται ασθενής με υπονατριαιμία, πρέπει να επιβεβαιώνεται αρχικά ότι αυτή  **συνοδεύεται από υποωσμωτικότητα**. Αν αυτός είναι υπεργλυκαιμικός, το  $\text{Na}^+$  του ορού πρέπει να διορθώνεται για τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης. Άμεση μέτρηση της ΩΠ του ορού ενδείκνυται όταν τίθεται υποψία ψευδοϋπονατριαιμίας, επειδή ο γαλακτώδης ορός της υπερτριγλυκεριδαϊμίας, το πολλαπλό μύελωμα και οι ασθενείς που έλαβαν εξωγενώς ωσμώλια έχουν αυξημένη ΩΠ.

Στις χρόνιες υπονατριαιμίες η ΩΠ του ορού δε βοηθά διαγνωστικά, αφού σε όλες υπάρχει διαταραχή στην αποβολή του ύδατος (τα ούρα δεν αραιώνονται πλήρως). Το κύριο λοιπόν ερώτημα που προκύπτει είναι **γιατί υπάρχει διαταραχή στην αποβολή του ύδατος;** Η απάντηση είναι προφανής σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ (κατακρατείται το ύδωρ άσχετα από την παρουσία ADH), οπότε και δεν είναι απαραίτητη καμία παραπέρα μελέτη. Όμως στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, συνήθως για την κατακράτηση του ύδατος είναι υπεύθυνη η επίμονη μη σχετιζόμενη με την ΩΠ έκκριση της ADH. Άρα διαγνωστικά πρέπει να διαπιστώνεται η αιτία έκκρισης της ADH, παρά τη χαμηλή συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  του ορού (απρόσφορη έκκριση ADH).

Για να διευκολυνθεί η διαφορική διάγνωση είναι χρήσιμο να διαχωρίζονται οι ασθενείς σε τρεις ομάδες υπότονων, υποωσμωτικών ή υπονατριαιμικών καταστάσεων:

- την υπογκαιμική,
- την υπερογκαιμική ή οιδηματική και
- την ισογκαιμική ή ευογκαιμική.



Σε ορισμένες περιπτώσεις η κατάταξη κάποιου ασθενή σε μία από τις ομάδες αυτές γίνεται εύκολα μόνο από το **ιστορικό** και τη **φυσική εξέταση**. Λ.χ. έντονα οιδηματικοί ασθενείς με χαμηλή καρδιακή παροχή και υπονατρίαμια ανήκουν σ' αυτούς που δεν χρειάζονται καμία παραπέρα εξέταση. Η **μεταβολή της αρτηριακής πίεσης ή και των σφύξεων**, κατά την αλλαγή της θέσης από την ύπτια στην όρθια και η **σπαργή του δέρματος** δίδουν πληροφορίες για την κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Η προνεφρική αζωθαιμία επί μη υπάρξεως οιδήματος υποδηλώνει υπογκαιμία, όμως το εύρημα αυτό δεν υπάρχει σε ασθενείς υπό δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λεύκωμα. Το **ουρικό** του ορού δίνει επίσης συμπληρωματικές πληροφορίες, αφού είναι μειωμένο σε υπερογκαιμικές καταστάσεις εξαιτίας αυξημένης κάθαρσής του και τείνει να είναι αυξημένο σε υπογκαιμικές. Όμως και οι ευογκαιμικοί ασθενείς με κατακράτηση ύδατος και υπονατρίαμια έχουν ελαφρά υπερογκαιμία, οπότε το ουρικό τους στον ορό είναι συνήθως χαμηλό.

*Νάτριο ούρων* Σε ευογκαιμικές καταστάσεις το  $\text{Na}^+$  των ούρων είναι  $>30$  mEq/L. Αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι στις περιπτώσεις αυτές (λ.χ. σε σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH), η υπερογκαιμία ή ευογκαιμία αναστέλλει την έκκριση της αλδοστερόνης, με αποτέλεσμα τη νατριούρηση. Μπορεί ωστόσο το  $\text{Na}^+$  των ούρων να είναι χαμηλό, όταν οι ασθενείς αυτοί βρίσκονται σε δίαιτα μειωμένης περιεκτικότητας σε  $\text{Na}^+$  ή έχουν έντονες εξωνεφρικές απώλειές του. Αντίθετα υπογκαιμικοί ασθενείς με πρωτοπαθή νεφρική απώλεια  $\text{Na}^+$  όπως αυτοί με νόσο του Addison, έχουν αυξημένη ποσότητα  $\text{Na}^+$  στα ούρα. Οιδηματικοί ασθενείς με μειωμένο δραστικό όγκο κυκλοφορίας και υπογκαιμία έχουν χαμηλό  $\text{Na}^+$  ούρων, γεγονός που σημαίνει ότι τα εργαστηριακά ευρήματα πρέπει να εκτιμώνται μαζί με αυτά από τη φυσική εξέταση. Λ.χ. διάγνωση απόλυτης υπογκαιμίας σε ασθενή με οίδημα είναι σπανιότατα σωστή. Ασθενείς με υπογκαιμία και προνεφρική αζωθαιμία λόγω εμέτων έχουν  $\text{Na}^+$  ούρων αυξημένο, λόγω της μεταβολικής αλκάλωσης, ενώ το  $\text{Cl}^-$  εξαφανίζεται πλήρως από τα ούρα.

Η δοκιμασία χορηγήσεως  $\text{NaCl}$  βοηθά επίσης στη διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε ήπια υπογκαιμική και ευογκαιμική υπονατρίαμια. Όταν όμως αυτή

αφορά σε υποσιτιζόμενους ασθενείς ή σ' αυτούς με σοβαρή υπονατριαιμία είναι πολύ επικίνδυνη και πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή, λόγω του κινδύνου γρήγορης αύξησης του  $\text{Na}^+$  του ορού.

### **Θεραπεία Ενδείξεις Θεραπείας-Στόχοι-Ρυθμός αποκατάστασης $\text{Na}^+$ ορού**

Η θεραπεία ασθενούς με υπονατριαιμία καθορίζεται από τέσσερις παράγοντες:

- την κατάσταση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας,
- το βαθμό της υπονατριαιμίας,
- τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και
- τη διάρκεια της υποωσμωτικότητας.

Αρχικά λοιπόν πρέπει να εκτιμάται η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς και στους υπογκαιμικούς να χορηγούνται ισότονα διαλύματα  $\text{NaCl}$ , οπότε με τον τρόπο αυτό αντιμετωπίζεται και η αιτία της απελευθέρωσης ADH. Αντίθετα στους υπερογκαιμικούς πρέπει να χορηγείται θεραπεία για την υποκείμενη νόσο τους (καρδιακή ή ηπατική ανεπάρκεια), επειδή η βελτίωση της λειτουργίας του οργάνου που πάσχει είναι πολύ πιθανό να βελτιώσει και την ηλεκτρολυτική διαταραχή. Όσο αφορά στη θεραπεία ευογκαιμικής υπονατριαιμίας, ίσως αυτή είναι η δυσκολότερη.

Οι **σημαντικοί θεραπευτικοί στόχοι** σε όλους τους ασθενείς με υποωσμωτικότητα πρέπει να είναι:

- η μη επιδείνωση της υπονατριαιμίας,
- η ανακούφιση των συμπτωμάτων με μερική διόρθωσή της,
- η αποφυγή θεραπευτικών επιπλοκών και
- η αντιμετώπιση των αναστρέψιμων αιτίων της κατακρατήσεως ύδατος.

Βέβαια οι **προτεραιότητες** στην αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας είναι δύο:

- η αύξηση του  $\text{Na}^+$  του ορού σε ασφαλή επίπεδα και

- η αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου.

Γενικά η υπονατρίαζα όταν συνοδεύεται από υπογκαϊμία, διορθώνεται με χορήγηση ισότονου διαλύματος NaCl (**κύριο πρόβλημα είναι η υπογκαϊμία και όχι η υποωσμωτικότητα**) και με περιορισμό λήψης του ύδατος όταν οι ασθενείς είναι ευογκαιμικοί ή οιδηματικοί. Επιθετικότερη θεραπεία (υπέρτονο διάλυμα NaCl) χρειάζεται συνήθως σε συμπτωματικούς ασθενείς με  $\text{Na}^+$  ορού  $<110 \text{ mEq/L}$ , αφού στις περιπτώσεις αυτές είναι δυνατό να προκληθούν μη αναστρέψιμες νευρολογικές βλάβες ή και ο θάνατος. Ωστόσο σ' όλες τις περιπτώσεις υπονατρίαζας **ο περιορισμός λήψης ή χορήγησης ύδατος χωρίς ηλεκτρολύτες (υπότονων διαλυμάτων) είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας**, αν και όταν υπάρχει αντιδιουρητική κατάσταση, ο ρυθμός διόρθωσης είναι πολύ βραδύς.

Ασθενείς με  $\text{Na}^+$  ορού  $>120 \text{ mEq/L}$  δεν βρίσκονται σε κίνδυνο για εμφάνιση σπασμών (εμφανίζεται κυρίως με χαμηλότερα επίπεδα  $\text{Na}^+$ ). Όμως ασθενείς με οξεία υπονατρίαζα και  $\text{Na}^+$  ορού  $<120 \text{ mEq/L}$  (ιδίως αυτοί που την εμφανίζουν μετεγχειρητικά) ή οι ηλικιωμένοι που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά έχουν υψηλή θνησιμότητα από αποπληξία ή αναπνευστική ανεπάρκεια, μετά δε τη θεραπεία παραμένουν πολλές υπολειμματικές βλάβες.

Οι προτάσεις για τη σωστή αντιμετώπιση της σοβαρής υπονατρίαζας δεν είναι ξεκάθαρες. Είναι ωστόσο γενικά αποδεκτό **ότι ο βαθμός διόρθωσης την πρώτη ημέρα αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα**, απ' ότι ο ρυθμός αύξησης του  $\text{Na}^+$  σε μία ώρα ή σε μία ορισμένη χρονική περίοδο (πρέπει να είναι  $<8-10 \text{ mEq/L/24ωρο}$  ή  $18 \text{ mEq/L/48ωρο}$ ). Εξαιρέση του κανόνα αυτού αποτελούν οι ασθενείς με παραλήρημα ή άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται άμεσα με το  $\text{Na}^+$  του ορού. Στις περιπτώσεις αυτές ο κίνδυνος από την αντιμετωπιζόμενη υπονατρίαζα και το εγκεφαλικό οίδημα είναι μεγαλύτερος έναντι της αναμενόμενης γεφυρικής μυελινόλυσης που μπορεί να προκύψει από τη γρήγορη αύξηση του  $\text{Na}^+$  του ορού, οπότε και προτείνεται αύξησή του κατά  $5-6 \text{ mEq/L}$  για την 1<sup>η</sup> ώρα. Βέβαια ακόμη και με αυτή τη γρήγορη διόρθωση, το  $\text{Na}^+$  του ορού δεν πρέπει να αυξάνεται παραπάνω από  $8-10 \text{ mEq/L/24ωρο}$ . Σε περίπτωση γρήγορης διόρθωσης της υπονατρίαζας προκαλείται όπως αναφέρθηκε η κεντρική

απομυελινωτική βλάβη (κεντρική γεφυρική μυελινόλυση ή σύνδρομο ωσμωτικής απομυελίνωσης), μέσα σε μία έως αρκετές ημέρες, ιδιαίτερα στη γέφυρα η οποία χαρακτηρίζεται από παραπάρεση, τετραπάρεση, δυσαρθρία, δυσφαγία, κώμα και σπανιότερα παραλήρημα. Η διάγνωση καθίσταται ύποπτη από τα παραπάνω κλινικά ευρήματα και επιβεβαιώνεται με αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Τονίζεται ωστόσο ότι η βλάβη αυτή μπορεί να μη διαγιγνώσκεται ακτινολογικά τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες.

Αν και η γρήγορη αποκατάσταση του  $\text{Na}^+$  προκαλείται σε χορήγηση υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$ , υπάρχουν δύο καταστάσεις όπου προκύπτει το ίδιο πρόβλημα, χωρίς τη χορήγηση  $\text{Na}^+$ :

- η στέρση μόνο του ύδατος στην πρωτοπαθή πολυδιψία και
- η αποκατάσταση της υπογκαιμίας.

Και στις δύο η απελευθέρωση ADH είναι απρόσφορα κατασταλαμμένη από την υπονατρίαμια, οπότε χάνεται μεγάλη ποσότητα ύδατος υπό την μορφή αραιών ούρων.

**Υπονατρίαμια οίδηματικών καταστάσεων** Στις οίδηματικές καταστάσεις υπάρχει πραγματική αύξηση του εξωκυττάριου όγκου (υπερυδάτωση), οπότε η θεραπεία πρέπει να στοχεύει στην **αφαίρεση του ύδατος**. Αν δε υποτεθεί ότι η ποσότητα του ύδατος που παράγεται καθημερινά από τον μεταβολισμό των τροφών είναι ίση με εκείνη που χάνεται δια της αδήλου αναπνοής (δέρμα, αναπνευστικό), τότε είναι προφανές ότι επιτυγχάνεται αρνητικό ισοζύγιο ύδατος αν οι ποσότητες που χορηγούνται στο 24ωρο είναι μικρότερες από εκείνες που αποβάλλονται δια των ούρων.

Είναι λοιπόν λογικό σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με υπονατρίαμια και οίδημα, λόγω σημαντικού βαθμού καρδιακής ανεπάρκειας, να συστήνεται περιορισμός στην πρόσληψη ύδατος. Βέβαια αυτό είναι δύσκολο σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, διότι η χαμηλή καρδιακή παροχή και τα υψηλά επίπεδα της αγγειοτασίνης-II διεγείρουν έντονα τη δίψα τους. Όταν αυτοί εμφανίσουν

συμπτώματα μπορεί να αυξηθεί το  $\text{Na}^+$  του ορού με τη χρήση διουρητικών της αγκύλης, σε συνδυασμό με χορήγηση υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  ή σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις με περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση.

Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να γίνει συνδυασμός διουρητικών της αγκύλης με  $\alpha$ -ΜΕΑ, όπου οι δύο αυτοί παράγοντες επιδρούν συνεργικά τουλάχιστον σε δύο επίπεδα:

- το διουρητικό της αγκύλης αυξάνει την προσφορά ύδατος στα αθροιστικά σωληνάκια δι' αναστολής της επαναρρόφησης του  $\text{Cl}^-$  και  $\text{Na}^+$  στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle,
- οι  $\alpha$ -ΜΕΑ μειώνουν την επαναρρόφηση ύδατος στα αθροιστικά σωληνάκια, τόσο διαμέσου αναστολής της απελευθέρωσης υπερβολικών ποσοτήτων ADH (διαμέσου αυξήσεως της καρδιακής παροχής), όσο και με ανταγωνιστική δράση στη σωληναριακή επίδραση της ADH (δια διεγέρσεως της τοπικής παραγωγής προσταγλανδινών).

Βέβαια οι  $\alpha$ -ΜΕΑ επιδρούν ευεργετικά και λόγω του ότι μειώνουν τα επίπεδα της αγγειοτασίνης-II (οπότε μειώνεται η διέγερση του αισθήματος της δίψας).

**Οξεία υπονατρίαμια** Σε πολλούς ασθενείς με οξεία ασυμπτωματική υπονατρίαμια, η ιδιαίτερη θεραπευτική παρέμβαση είναι περιττή αφού η κατάσταση αυτή αντιμετωπίζεται επιτυχώς με περιορισμό του ύδατος ή με έντονη διούρηση. Έτσι σε υπονατρίαμια ψυχωσικών ασθενών (δηλητηρίαση με ύδωρ), δε χρειάζεται επιθετική θεραπευτική παρέμβαση, πέρα από τη διακοπή λήψης του ύδατος, αφού οι νεφροί μπορούν να μεγιστοποιήσουν την αραιώση των ούρων και να αποβάλλουν μεγάλες ποσότητές του. Τονίζεται ότι η οξεία υπονατρίαμια μπορεί να αποκατασταθεί γρήγορα χωρίς συνέπειες, όμως ακόμη και στην κατάσταση αυτή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις απομυελινωτικής νόσου.

Σε ασθενείς με οξεία υπονατρίαμια των οποίων οι νεφροί δεν είναι ικανοί να αραιώσουν έντονα τα ούρα, πρέπει για την αντιμετώπισή της να χορηγούνται και

υπέρτονα διαλύματα NaCl, όμως για να αποφευχθεί η υπερογκαιμία καλό είναι να δίδονται μαζί με φουροσεμίδη (προκαλεί διούρηση όπου τα ούρα περιέχουν περίπου το 1/3 του Na<sup>+</sup> που περιέχεται στον φυσιολογικό ορό).

**Σε οξεία συμπτωματική υπονατριαιμία** (χρόνος εγκατάστασης <24 ώρες) η ταχεία αποκατάσταση αποτελεί την μόνη ενδεικνυόμενη αντιμετώπιση. Στην περίπτωση αυτή μπορεί το Na<sup>+</sup> του ορού να αυξάνεται κατά 5-6 mEq/L την πρώτη ώρα και βέβαια η διόρθωση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 8-20 mEq/L το πρώτο 24ωρο. Αυτή η αύξηση επιτυγχάνεται με χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl 3%. Σκοπός της παραπάνω παρεμβάσεως είναι η αύξηση της ΩΠ του ορού, με στόχο την αφαίρεση ύδατος από τα οιδηματικά εγκεφαλικά κύτταρα.

**Χρόνια ασυμπτωματική υπονατριαιμία** Σε τέτοιες περιπτώσεις ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι ο περιορισμός των προσλαμβανομένων υγρών. Ο βαθμός περιορισμού εξαρτάται από την αραιωτική ικανότητα των νεφρών του εκάστοτε ασθενούς. Αυτοί με μακρόχρονη υπονατριαιμία, φαίνεται να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κεντρικής γεφυρικής μυελινολύσης, γ' αυτό και η θεραπεία της κατάστασης αυτής είναι η αντιφατικότερη. Γενικά αγωγή με υπέρτονο διάλυμα NaCl 3% που να αυξάνει το Na<sup>+</sup> κατά 5-6 mEq/L μέσα 1 ώρα είναι πιθανά ασφαλής και επαρκής για να περιορίσει τα συμπτώματα.

**Επείγουσα θεραπεία** Επείγουσα θεραπεία είναι απαραίτητη μόνο όταν υπάρχει αποπληξία ή υποψία εγκεφαλικού οιδήματος επικίνδυνου για τη ζωή. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να χορηγούνται υπέρτονα διαλύματα NaCl 3% μαζί με διουρητικά της αγκύλης ή να γίνεται συνεχής αιμοδιήθηση ή οξεία αιμοκάθαρση με διάλυμα υψηλής περιεκτικότητας σε Na<sup>+</sup>.

### **Αντιμετώπιση του οιδηματικού ασθενούς**

Οι οιδηματικές καταστάσεις που αποτελούν συχνά πρόβλημα, ως προς την αντιμετώπισή τους και την απομάκρυνση του πλεονάζοντος ύδατος περιλαμβάνουν τη σημαντικού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια, την κίρρωση του ήπατος με ασκίτη και το νεφρωσικό σύνδρομο. Τα ερωτήματα που πρέπει να απαντώνται σε κάθε οιδηματικό ασθενή είναι:

- πότε πρέπει να αντιμετωπίζεται ένα οίδημα και
- πόσο γρήγορα πρέπει να αφαιρείται το πλεόνασμα του ύδατος;

*Πότε πρέπει να αντιμετωπίζεται το οίδημα* Είναι γνωστό ότι μόνο το πνευμονικό οίδημα απειλεί τη ζωή και για το λόγο αυτό χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση. Αντίθετα σε άλλες οιδηματικές καταστάσεις το ύδωρ μπορεί να αφαιρείται σταδιακά, αφού δεν υπάρχει κανένας άμεσος κίνδυνος για τη ζωή του ασθενή. Αυτό είναι πολύ σημαντικό ιδιαίτερα μάλιστα σε κίρρωτικούς ασθενείς, όπου η υποκαλιαμμία, η μεταβολική αλκάλωση και η ταχεία αφαίρεση του ύδατος που επιτυγχάνονται με τα διουρητικά, μπορεί να οδηγήσουν στο ηπατικό κώμα ή και στο ηπατονεφρικό σύνδρομο.

*Πόσο γρήγορα πρέπει να αφαιρείται το ύδωρ του οιδήματος* Όταν χορηγούνται διουρητικά, το ύδωρ που χάνεται προέρχεται αρχικά από το πλάσμα. Αυτό προκαλεί μείωση της φλεβικής και συνεπώς και της υδραυλικής πίεσης στα τριχοειδή, γεγονός που βοηθά στην αποκατάσταση του όγκου του πλάσματος, διαμέσου κινητοποίησης του ύδατος του διαμέσου χώρου (οιδήματος) προς τον αγγειακό (η ταχύτητα με την οποία συμβαίνει αυτό ποικίλλει). Σε ασθενείς με γενικευμένο οίδημα λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή νεφρωσικού συνδρόμου, το ύδωρ μπορεί να μετακινείται γρήγορα (2-3 L μέσα σε 24 ώρες). Εξαιρέση αποτελούν οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ασκίτη (όχι αυτοί με περιφερικό οίδημα), στους οποίους το ύδωρ μπορεί να μετακινείται μόνο διαμέσου των περιτοναϊκών τριχοειδών. Έχει εκτιμηθεί ότι σε τέτοιες περιπτώσεις η μέγιστη ποσότητα που μπορεί να μετακινείται με ασφάλεια είναι 500-750 ml το 24ωρο, οπότε είναι προφανές στις περιπτώσεις που η διούρηση είναι εντονότερη, το ασκίτικό υγρό αδυνατεί να αποκαταστήσει γρήγορα την μείωση του πλάσματος, με αποτέλεσμα την αζωθαιμία και πιθανά την εμφάνιση ηπατονεφρικού συνδρόμου. Για το λόγο

αυτό σε τέτοιους ασθενείς πρέπει τα διουρητικά να χρησιμοποιούνται με προσοχή και να μην λησμονείται ότι αυτοί πρέπει να ζυγίζονται καθημερινά, να προσδιορίζεται η αρτηριακή τους πίεση και να εκτιμάται η νεφρική τους λειτουργία, έτσι ώστε να τροποποιείται η δόση τους και η πρόσληψη του άλατος, με στόχο ένα επιθυμητό ενδαγγειακό όγκο υγρών και μια επιθυμητή κατάσταση εξωκυττάρου χώρου.

Όσο αφορά την έναρξη της διουρητικής αγωγής σε οιδηματικούς ασθενείς, ενδείκνυται μόνο όταν τα συντηρητικά μέσα, όπως ο περιορισμός πρόσληψης  $\text{Na}^+$  και η κατάκλιση, αδυνατούν να κινητοποιήσουν το οίδημα. Άλλες βέβαια ενδείξεις τους είναι η παρουσία διαταραχών της αναπνευστικής λειτουργίας, η ανύψωση του διαφράγματος από το ασκитικό υγρό και η μείωση της καρδιακής παροχής λόγω της υπερογκαιμίας. Αναφερόμενοι στη δράση των διουρητικών, πρέπει να σημειωθεί ότι νατριούρηση μπορεί να συμβεί λόγω αναστολής της επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  σε κάθε τμήμα του σωληναρίου, ενώ νεφρική απώλεια ύδατος διαπιστώνεται, όταν κάποιος διουρητικός παράγοντας παρεμβαίνει στη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης.

**Καρδιακή ανεπάρκεια** Σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας η θεραπεία πρέπει να στοχεύει στη βασική καρδιακή νόσο και στον μηχανισμό που ευθύνεται για το σχηματισμό του οιδήματος. Επί παρουσίας περιφερικού οιδήματος επιβάλλεται ο περιορισμός της πρόσληψης  $\text{Na}^+$  (επιτρέπονται από 3-5 gr  $\text{NaCl}$  το 24ωρο). Βέβαια σε σοβαρή μείωση της πρόσληψης  $\text{Na}^+$  επιβάλλεται και η μείωση της προσλαμβανόμενης ποσότητας ύδατος για να αποφεύγεται έτσι η πρόκληση υπονατριαιμίας. Η όρθια στάση του σώματος και η άσκηση μειώνουν τη φλεβική επαναφορά αίματος και ενισχύουν την αγγειοσύσπαση και την κατακράτηση  $\text{Na}^+$  στους νεφρούς, ενώ αντίθετα η κατάκλιση αυξάνει την επαναφορά αίματος στην καρδιά και ενισχύει έτσι τους νατριουρητικούς μηχανισμούς, όπως επίσης καταστέλλει και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Τα διουρητικά της αγκύλης έχουν το πλεονέκτημα ότι μειώνουν απ' ευθείας την περίσσεια ύδατος (δεν αποκαθιστούν την καρδιακή λειτουργία), ενώ συνοδεύεται η χρήση τους από πολλές ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία,



υπομαγνησιαιμία), εκ των οποίων η πρώτη σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα αιφνίδιων θανάτων, όπως επίσης και από μεταβολική αλκάλωση.

Όμως σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να διαπιστωθεί αντίσταση στη δράση των διουρητικών της αγκύλης, ακόμη κι όταν αυτά χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις και η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι, μετά τη δράση τους στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και την μη επαναρρόφηση σημαντικής ποσότητας  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  και ύδατος, οι νεφροί αντιρροπιστικά (λόγω μείωσης του δραστικού όγκου κυκλοφορίας) επαναρροφούν άπληστα  $\text{Na}^+$  και ύδωρ, σε απώτερα σημεία των σωληναρίων. Το φαινόμενο αυτό αντιμετωπίζεται με αύξηση των ποσοτήτων του διουρητικού/δόση ή με συνεχή έγχυσή του και όχι με αύξηση της συχνότητας χορήγησής του ανά 24ωρο. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να δοκιμάζεται επίσης ο συνδυασμός διουρητικών της αγκύλης με θειαζίδες. Όμως και πάλι μπορεί να μην επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα (πιθανά λόγω έντονης δράσης της αλδοστερόνης που ασκείται σε απώτερο σημείο του σωληναρίου), εξαιτίας του δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμού που υπάρχει στις περιπτώσεις αυτές. Αυτό το πρόβλημα αντιμετωπίζεται με ταυτόχρονη χορήγηση του διουρητικού της αγκύλης με σπιρονολακτόνη (12,5-25 mg/24ωρο). Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις με έντονο περιφερικό οίδημα, τα διουρητικά της αγκύλης δεν απορροφώνται από τον βλεννογόνο του στομάχου (από τα 160-240 mg λιγότερο από το 50% απορροφάται και δρα), γι' αυτό και πρέπει να χορηγούνται σε μεγαλύτερες δόσεις ή καλύτερα πρέπει να δίδονται ενδοφλέβια.

### **Κίρρωση ήπατος**

Η θεραπεία του οιδήματος σε κίρρωση του ήπατος ποικίλλει ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου. Έτσι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική βλάβη συνήθως αποβάλλουν τουλάχιστον 40 mEq  $\text{Na}^+$  το 24ωρο και διατηρούν φυσιολογικό το  $\text{Na}^+$

του ορού τους. Στην κατάσταση αυτή το ισοζύγιο του ύδατος μπορεί να επιτευχθεί με άναλο δίαιτα (<50 mEq Na<sup>+</sup> το 24ωρο) και κατάκλιση. Σε κίρρωτικούς όπως και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατά την κατάκλιση μεγιστοποιείται η ιστική αιμάτωση, οπότε αυξάνεται η ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η αποβολή του Na<sup>+</sup>, με ή χωρίς χρήση διουρητικών.

Ωστόσο οι περισσότεροι κίρρωτικοί ασθενείς φαίνεται ότι χρειάζονται διουρητικά, από τη δράση των οποίων έχει ιδιαίτερη σημασία ο ρυθμός απώλειας των υγρών. Έτσι με τη χρήση τους και την επακόλουθη αποβολή ύδατος, κινητοποιείται το οίδημα (για να αποκατασταθεί ο όγκος του πλάσματος που μειώθηκε), όμως η αποβαλλόμενη ποσότητα δεν πρέπει να ξεπερνά ορισμένα επίπεδα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τονίζεται μάλιστα ότι δεν χρειάζεται έντονη διούρηση όταν δεν υπάρχει ασκίτης υπό τάση.

Όμως συχνά σε κίρρωτικούς ασθενείς συμβαίνει να υπάρχει αντίσταση στη δράση της φουροσεμίδης, αφού περίπου μόνο οι μισοί απαντούν στις συνήθεις δόσεις της και το 90% στις μέγιστες. Σ' αυτούς λοιπόν που έχουν πραγματική αντίσταση στη δράση των διουρητικών, η εξήγηση του φαινομένου βρίσκεται μάλλον στο βραδύ ρυθμό αποβολής του φαρμάκου στα ούρα. Ειδικότερα σημειώνεται ότι τα περισσότερα διουρητικά έχουν υψηλό βαθμό σύνδεσης με τα λευκώματα του ορού και για το λόγο αυτό η είσοδός τους στα ουροφόρα σωληνάκια γίνεται με έκκριση και όχι με σπειραματική διήθηση. Η υπολευκωματιναιμία που οδηγεί σε μείωση της σύνδεσης του φαρμάκου με τα λευκώματα, συμβάλλει ώστε μεγαλύτερη ποσότητά του να διαχέεται στο διάμεσο χώρο, οπότε στους νεφρούς φτάνει τελικά μικρότερη. Στην κίρρωση του ήπατος η μείωση της έκκρισης των διουρητικών στα σωληνάκια οφείλεται και στην κατακράτηση των χολικών αλάτων, τα οποία δρουν ανταγωνιστικά με τα διουρητικά κατά τη διαδικασία έκκρισής τους ή και τοξικά. Αντίθετα, η σπιρονολακτόνη είναι το μόνο διουρητικό που δεν χρειάζεται να περάσει στο σωληναριακό αυλό για να δράσει (διέρχεται από το πλάσμα στα σωληναριακά κύτταρα, όπου ανταγωνίζεται τη δράση της αλδοστερόνης), αν και σε πολλούς κίρρωτικούς ασθενείς δεν πετυχαίνεται επαρκής διούρηση, ακόμη και με 400 mg του φαρμάκου αυτού.

Η λευκωματίνη χρησιμοποιήθηκε αποτελεσματικά σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και οιδήματα, με στόχο την αύξηση του όγκου του πλάσματος και κατ' επέκταση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας (είναι το μόριο με την ισχυρότερη ογκοτική επίδραση και έχει τον μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής, σε σύγκριση με όλα τα τεχνητά μέσα που μπορούν να αυξήσουν τον όγκο του πλάσματος). Παρόλα όμως αυτά, η χορήγησή της δεν πετυχαίνει πάντοτε την αναμενόμενη βελτίωση στην κυκλοφορία και στη νεφρική αιμάτωση, πιθανότατα λόγω της πολύ μεγάλης αγγειοδιαστολής που υπάρχει στη σπλαχνική κυκλοφορία των ασθενών αυτών. Έτσι αφού οι ωφέλειες από την εφαρμογή της λευκωματίνης στην κίρρωση του ήπατος είναι πολύ μικρές, σήμερα δεν υποστηρίζεται η χρήση της σε τέτοιες περιπτώσεις. Αντίθετα αυτή βρέθηκε ότι είναι αποτελεσματική στην προστασία της νεφρικής λειτουργίας, όταν εκτελείται παρακέντηση της κοιλιάς και παροχέτευση μεγάλων όγκων υγρών (ακόμη και του συνόλου του ασκίτικου υγρού).

Το διουρητικό πρώτης εκλογής στη θεραπεία της υπερυδάτωσης (οιδήματα - ασκίτης) της κίρρωσης του ήπατος είναι η σπιρονολακτόνη. Η καλύτερη απάντηση διαπιστώνεται με δόση 100 mg σπιρονολακτόνης μία φορά την ημέρα και μπορεί αυτή να αυξηθεί μέχρι και τα 400 mg/24ωρο.

### **Νεφρωσικό σύνδρομο**

Κύριος στόχος της θεραπείας στο νεφρωσικό σύνδρομο με οιδήματα είναι η αντιμετώπιση της βασικής νεφρικής νόσου με κορτικοειδή ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπου αυτό είναι εφικτό. Όμως ο περιορισμός του  $\text{Na}^+$  της τροφής, η περιοδική ανύψωση των κάτω άκρων κατά τη διάρκεια της ημέρας και η σφικτή περίδεσή τους με ελαστικό επίδεσμο επίσης αυξάνει τη διούρηση, αφού έτσι αυξάνεται η φλεβική επιστροφή αίματος στην καρδιά, όπως επίσης αυξάνεται και ο δραστικός όγκος κυκλοφορίας. Τονίζεται, ωστόσο, ότι στο νεφρωσικό σύνδρομο όταν τα οιδήματα δεν είναι έντονα και δεν προκαλούν δυσφορία στον ασθενή, δεν

χρειάζονται αντιμετώπιση με διουρητικά και ίσως ο περιορισμός μόνο του  $\text{Na}^+$  της τροφής (50-70 mEq/24ωρο) είναι ικανός να τα περιορίσει.

Όταν αναμένονται τα αποτελέσματα της θεραπείας της βασικής νεφρικής νόσου σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού οιδήματα, μπορεί παράλληλα να χορηγούνται και διουρητικά της αγκύλης. Το γεγονός ότι συνήθως δεν υπάρχει στους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο υπογκαιμία έχει ως αποτέλεσμα πολλοί από αυτούς να απαντούν ικανοποιητικά στα διουρητικά, αν και με μικρότερη νατριούρηση από την αναμενόμενη, παρά το ότι η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική. Επισημαίνεται βέβαια ότι μπορεί να διαπιστωθεί αντίσταση στη δράση των διουρητικών, κυρίως σε ασθενείς που έχουν βαριά υπολευκωματιναιμία (λευκωματίνη ορού < 2 gr/dl) ή προχωρημένου βαθμού χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, με τρεις πιθανούς μηχανισμούς. Πρώτον, εξαιτίας της μειωμένης ποσότητας διουρητικού που φτάνει στον αυλό των σωληναρίων, όπου και δρα, λόγω της υπολευκωματιναιμίας, δεύτερον, εξαιτίας του ότι πάνω από το 70% του φαρμάκου που φτάνει στα σωληνάρια για να δράσει, συνδέεται με τα λευκώματα που υπάρχουν εκεί και αδρανοποιείται, αν και νεότερα δεδομένα δεν υποστηρίζουν την αιτία αυτή και τρίτον, εξαιτίας μείωσης της ευαισθησίας των σωληναριακών κυττάρων στη δράση των διουρητικών. Για την αντιμετώπιση του φαινομένου αυτού επιβάλλεται η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων διουρητικών (80-120 mg φουροσεμίδης ενδοφλεβίως) και μάλιστα σε διαιρημένες δόσεις (είναι προτιμότερες επειδή η ποσότητά τους που είναι συνδεμένη με τα λευκώματα έχει μικρότερη διάρκεια δράσης στους ασθενείς αυτούς έναντι των φυσιολογικών ατόμων, όπως επίσης προτιμότερη είναι και η χορήγησή τους από το στόμα, έναντι της ενδοφλέβιας οδού, επειδή η δράση της είναι ανάλογη με το εύρος της περιοχής που σχηματίζει η καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα και δεν επηρεάζεται από τις αιχμές συγκέντρωσής του). Σε όσους δεν απαντούν και στις δόσεις αυτές είναι απαραίτητο να προστίθεται και θειαζιδικό διουρητικό, έτσι ώστε να αναστέλλεται η επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  σε περισσότερα σημεία των σωληναρίων, γεγονός που επιτυγχάνεται και με συνδυασμό της φουροσεμίδης με σπιρονολακτόνη (έως και 400 mg/24ωρο). Όμως υπάρχουν ορισμένοι ασθενείς με βαριά υπολευκωματιναιμία που είναι ανθεκτικοί στην παραπάνω διουρητική

αγωγή. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να παρασκευαστεί μίγμα διουρητικού της αγκύλης (40-80 mg φουροσεμίδης) μαζί με λευκωματίνη (100 ml διαλύματος 20%) και να γίνει ενδοφλέβια έγχυσή του στον ασθενή. Διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός αυτός οδηγεί σε αύξηση της αποβολής  $\text{Na}^+$  και ύδατος από τους νεφρούς, άλλοι όμως θεωρούν ότι η λευκωματίνη δεν έχει καμία επίδραση.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι παρά την ύπαρξη προβλημάτων στην αντιμετώπιση των οιδηματικών καταστάσεων, υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις που οδηγούν σε αύξηση της διούρησης και σε αποκατάσταση του ισοζυγίου του ύδατος και του  $\text{Na}^+$ .