

Hiponatrijemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Dražić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:448890>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-20**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Dražić

Hiponatrijemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Kliničke bolnice „Merkur“, u Kliničkoj jedinici za hitnu i internu medicinu, pod vodstvom doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AUC – površina ispod krivulje (*eng. area under curve*)

AVP – arginin-vazopresin

BMI – indeks tjelesne mase u kg/m^2 (*eng. body mass index*)

CKD – kronična bubrežna bolest (*eng. chronic kidney disease*)

CRP – C - reaktivni protein

eGFR – prosječna glomerularna filtracija (*eng. estimated glomerular filtration rate*)

ECV – efektivni cirkulatorni volumen

GFR – razina glomerularne filtracije u ml/min./1.73 m^2 (*eng. glomerular filtration rate*)

KBB – kronična bubrežna bolest

konc. Na – koncentracija natrija u serumu

MDMA - 3,4 - metilendioksimetamfetamin

PTH – paratiroidni hormon

SIADH – sindrom neprimjerenog izlučivanja antidiuretskog hormona

SSRI – selektivni inhibitori pohrane serotonina

TIH – tiazidima izazvana hiponatrijemija

SADRŽAJ

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. SAŽETAK | |
| 2. SUMMARY | |
| 3. UVOD | 1 |
| 3.1. POREMEĆAJI KONCENTRACIJE NATRIJA U SERUMU | 1 |
| 3.2. PREGLED ODRŽAVANJA RAVNOTEŽE VODE I NATRIJA U TIJELU | 1 |
| 3.3. HIPONATRIJEMIJA | 2 |
| 3.4. KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST | 3 |
| 4. PODJELA HIPONATRIJEMIJE | 9 |
| 4.1. PODJELA PREMA SPASOVSKI I SUR. (2014) | 9 |
| 5. UZROCI HIPONATRIJEMIJE | 11 |
| 5.1. UZROCI NE – HIPOTONIČNE HIPONATRIJEMIJE | 11 |
| 5.2. UZROCI HIPOTONIČNE HIPONATRIJEMIJE | 12 |
| 5.3. HIPOTONIČNA HIPONATRIJEMIJA SA SMANJENIM IZVANSTANIČNIM VOLUMENOM | 12 |
| 5.4. HIPOTONIČNA HIPONATRIJEMIJA S NORMALNIM IZVANSTANIČNIM VOLUMENOM | 14 |
| 5.5. HIPOTONIČNA HIPONATRIJEMIJA S POVEĆANIM IZVANSTANIČNIM VOLUMENOM | 16 |
| 6. DIJAGNOSTIKA HIPONATRIJEMIJE | 18 |
| 7. LIJEČENJE HIPONATRIJEMIJE | 21 |
| 7.1. ANTAGONISTI VAZOPRESINSKIH RECEPTORA (VAPTANI) | 21 |
| 7.2. UREJA | 23 |
| 7.3. PROBLEMI DONOŠENJA SMJERNICA ZA LIJEČENJE HIPONATRIJEMIJE | 24 |
| 7.4. SMJERNICE LIJEČENJA HIPONATRIJEMIJE (SPASOVSKI I SUR. 2014) | 27 |
| 8. HIPONATRIJEMIJA I KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST | 31 |
| 9. MOGUĆE POSLJEDICE HIPONATRIJEMIJE | 34 |
| 10. ZAKLJUČAK | 36 |
| 11. ZAHVALE | 37 |
| 12. LITERATURA | 38 |
| 13. ŽIVOTOPIS | 44 |

1. SAŽETAK

Hiponatrijemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Petra Dražić

Hiponatrijemija je jedan od najčešćih poremećaja ravnoteže elektrolita. Definira se kao koncentracija natrija u serumu < 135 mmol/L. Često ostaje neprepoznata u kliničkoj praksi zbog nespecifičnih simptoma koji mogu nalikovati na psihijatrijske poremećaje. Liječenje hiponatrijemije je izuzetno važno zbog posljedica koje može uzrokovati, poput infekcije, prijeloma i osteoporoze te većeg rizika padova. Hiponatrijemija se povezuje i s većim mortalitetom. Danas se razvijaju mnogi lijekovi namijenjeni liječenju hiponatrijemije, međutim, još nema dovoljno istraživanja koja bi potvrdila njihovu učinkovitost i mogućnost primjene na širu populaciju.

Kronična bubrežna bolest se prepoznaje kao rastući problem, osobito u populaciji starije životne dobi. Definira se kao $GFR < 60$ ml/min./ 1.73 m² kroz posljednjih tri ili više mjeseci ili kao dokazano strukturalno ili funkcionalno bubrežno oštećenje prisutno tri ili više mjeseci. Pacijenti s kroničnom bubrežnom bolesti predstavljaju skupinu s visokom prevalencijom komorbiditeta koji mogu uzrokovati smanjenu koncentraciju natrija u serumu. Osim komorbiditeta, na razvoj hiponatrijemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti utječe i pojava hipostenurije, koja u kasnijim stadijima kronične bubrežne bolesti napreduje do izostenurije. Postoji malo radova koji su obuhvatili širu populaciju, a koji su se bavili povezanošću hiponatrijemije i kronične bubrežne bolesti.

Cilj ovog rada bio je pokazati važnost prepoznavanja hiponatrijemije u kliničkoj praksi, posljedice koje hiponatrijemija može uzrokovati, probleme koji se javljaju prilikom liječenja hiponatrijemijete povezanost hiponatrijemije i kronične bubrežne bolesti.

Ključne riječi: kronična bubrežna bolest, hiponatrijemija, mortalitet

2. SUMMARY

Hyponatremia in chronic kidney disease

Petra Dražić

Hyponatremia is one of the most common electrolyte disorders. It is defined as a serum sodium level lower than 135 mmol/L. It is often unrecognized in clinical practice because of its unspecific symptoms that can be wrongly associated with psychiatric disorders. Treatment of hyponatremia is very important because it causes infection, fracture, osteoporosis and high risk of falls. Hyponatremia is also associated with higher mortality rate. Today, many new types of medication are being developed for the treatment of hyponatremia. However, there aren't many studies to confirm their safety and efficiency.

Chronic kidney disease is recognized as a growing problem, especially among elderly people. It is defined as GFR < 60 ml/min. in the last three or more months or as proven structural or functional kidney damage present during the last three or more months. Patients with CKD represent a group with higher prevalence of comorbidity which can cause lower serum sodium level. Besides comorbidity, hyponatremia can also develop in the later stages of CKD, because of hyposthenuria and later, isosthenuria. There is a paucity of studies that include larger population and are researching connection between chronic kidney disease and hyponatremia.

The aim of this study was to show the importance of recognizing hyponatremia in clinical practice, outcomes that can be associated with hyponatremia, problems in the treatment of hyponatremia and the connection between hyponatremia and CKD.

Key words: hyponatremia, serum sodium level, chronic kidney disease

3. UVOD

Hiponatrijemija je jedan od najčešćih poremećaja ravnoteže elektrolita. Definira se kao koncentracija natrija u serumu <135 mmol/L. Većinom je jatrogenog uzroka, ali se često nalazi i zbog neprimjerene sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH) u sklopu paraneoplastične manifestacije poznatog ili nepoznatog tumora. Klinički simptomi hiponatrijemije mogu biti vrlo različiti, a upravo zbog toga često ostaje neprepoznata (Spasovski i sur. 2014).

Kronična bubrežna bolest definira se kao $GFR < 60$ ml/min./1.73 m²kroz posljednjih tri ili više mjeseci ili kao dokazano strukturalno ili funkcionalno bubrežno oštećenje prisutno tri ili više mjeseci. Procjenjuje se da nekoliko milijuna ljudi u svijetu boluje od kronične bubrežne bolesti, a kao najčešći uzrok spominje se dijabetes tipa II. Kronična bubrežna bolest se sve češće prepoznaje kao rastući problem, ne samo u starijoj populaciji, nego i u populaciji u hitnim bolničkim prijemima i tijekom hospitalizacije (Moranne i sur. 2009).

3.1. POREMEĆAJI KONCENTRACIJE NATRIJA U SERUMU

Disnatrijemije se definiraju kao poremećaji koncentracije natrija u serumu <135 mmol/L ili >145 mmol/L. Općenito su česti poremećaji koncentracije natrija u starijoj populaciji, s multiplom disfunkcijom organa, kroničnim bolestima i u hitnom prijemu. Često mogu biti posljedica primjenjenih terapijskih intervencija i zbrinjavanja u jedinicama intenzivnog liječenja.

3.1.1. PREGLED ODRŽAVANJA RAVNOTEŽE NATRIJA I VODE U SERUMU

Natrij je najvažniji izvanstanični kation i najbitnija osmotski aktivna tvar u tijelu. Njegov metabolizam najviše regulira bubreg, pomoću interakcije različitih neurohumoralnih mehanizama, osobito renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), simpatičkog živčanog sustava te atrijskog i moždanog natriuretičkog peptida. Regulacija količine i koncentracije natrija usko je povezana i s efektivnim cirkulatornim volumenom krvi (ECV), koji se definira kao intravaskularni volumen potreban za adekvatnu perfuziju tkiva. Kao rezultat toga, promjene u koncentraciji natrija izazivaju i promjene u ECV-u i količini vode u serumu.

Održavanje ravnoteže vode pod regulacijom je arginin-vazopresina (AVP) i pod utjecajem količine vode unesene u tijelo i izlučene iz tijela. AVP nastaje u supraoptičkim i paraventrikularnim jezgrama hipotalamusa te se skladišti u neurohipofizi. Izlučivanje AVP-a pod regulacijom je osmoreceptora u prednjem dijelu hipotalamusa i promjena arterijskog tlaka koje detektiraju baroreceptori u karotidnim tjelešcima i luku aorte. AVP kontrolira izlučivanje vode bubrežima potičući izražavanje akvaporina 2 na luminalnoj strani epitelnih stanica distalnih bubrežnih tubula. Na taj način potiče reapsorpciju vode i djeluje antidiuretski (Jameson LJ, Harrison's nephrology and acid – base disorders, 2013).

3.1.2. HIPONATRIJEMIJA

Hiponatrijemija definira se kao koncentracija natrija u serumu <135 mmol/L. Dijeli se u četiri skupine, ovisno o težini hiponatrijemije: blaga hiponatrijemija (130-135 mmol/L), umjereno teška (125-129 mmol/L), teška (120-124 mmol/L) i izrazito teška (<120 mmol/L). Prevalencija hiponatrijemije u SAD-u procjenjuje se između 3.2 i 6.1 milijuna pacijenata na godinu. Od navedenih, 1% je akutno i simptomatsko, 4% akutno i asimptomatsko, 15-20% kronično i simptomatsko, a 75-80% je kronično i asimptomatsko (Ronco, Claudio i sur. Critical care nephrology, 2009).

Rizični čimbenici za pojavu hiponatrijemije uključuju: stariju životnu dob, dijabetes ovisan i neovisan o inzulinu, kroničnu bubrežnu bolest, kirurški zahvat, terapiju diureticima i plućne infekcije. Hiponatrijemija je, kao i hipernatrijemija, povezana s većim rizikom za razvoj smrtnog ishoda. Također, nije istraženo je li smrtni ishod posljedica hiponatrijemije ili prisutnog komorbiditeta.

Znakovi hiponatrijemije koreliraju s težinom i brzinom nastajanja smanjenja koncentracije natrija. Posljedica hiponatrijemije je povlačenje „viška“ vode iz izvanstaničnog u unutarstanični prostor. Navedena pojava može izazvati moždani edem i povećanje intrakranijalnog tlaka.

Simptomi su u početku nespecifični i uključuju mučninu, umor i nestabilnost. Brzo smanjenje koncentracije natrija na vrijednosti 115-120 mmol/L očituju se nemirom, glavoboljom, letargijom i progrediraju prema komi, hernijaciji mozga i respiratornom arestu, ukoliko se hiponatrijemija ne liječi. Hiponatrijemija koja nastaje

sporije, može biti i asimptomatska ili vrlo nespecifičnih simptoma kao posljedica unutarstanične adaptacije. Tijekom nekoliko sati ili dana, moždane stanice otpuštaju različite osmotski aktivne tvari (glutamin, glutamat, taurin i dr.) iz unutarstaničnog u izvanstanični prostor radi održavanja osmotske ravnoteže.

Terapija hiponatrijemije je vrlo individualna. Kao odobreni postupci spominju se redukcija unosa tekućine na 0.8-1L/24h, primjena antagonista vazopresinskih receptora, ureja te hipertonična otopina NaCl (3%). Prilikom terapije postoji rizik razvitka sindroma osmotske demijelinizacije, osobito u području ponsa. Zato se preporuča da korekcija koncentracije natrija ne bude veća od 8-10 mmol/L/24h (Ronco, Claudio i sur. *Critical care nephrology*, 2009).

3.2. KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST

Kronična bubrežna bolest definira se kao $GFR < 60 \text{ ml/min./1.73 m}^2$ kroz posljednjih tri ili više mjeseci ili kao dokazano strukturalno ili funkcionalno bubrežno oštećenje prisutno tri ili više mjeseci. Procjenjuje se da nekoliko milijuna ljudi u svijetu boluje od kronične bubrežne bolesti, a kao najčešći uzrok spominje se dijabetes tipa II.

Kronična bubrežna bolest dijeli se u 5 stadija, ovisno o veličini GFR. GFR zdrave odrasle osobe iznosi otprilike $120 \text{ ml/min./1.73 m}^2$. U četvrtom desetljeću života GFR se počinje smanjivati brzinom od $1 \text{ ml/min./1.73 m}^2$ na godinu. Žene uobičajeno imaju manju GFR od muškaraca.

GFR se danas najčešće određuje uz pomoć vrijednosti serumskog kreatinina, a postoje nekoliko formula pomoću kojih se određuje. Dobivena vrijednost je zapravo procijenjena vrijednost GFR ili eGFR (eng. *estimated glomerular filtration rate*) (Jameson LJ, *Harrison's nephrology and acid-base disorders*, 2013).

Tablica 1. Formule za izračun eGFR (preuzeto iz Jameson LJ, Harrison's nephrology and acid-base disorders, 2013)

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Formula iz <i>Modification of diet in renal disease study</i> (MDRD)</p> $eGFR \text{ (ml/min./1.73 m}^2\text{)} = 1.86 \times (P_{cr})^{-1.154} \times (\text{broj godina})^{-0.203}$ <p>*P_{cr} = vrijednost kreatinina u plazmi *Pomnožiti rezultat s 0.742 za žene *Pomnožiti rezultat s 1.21 za afroamerikance</p> |
| <p>Formula Cockcroft-Gault</p> $eGFR \text{ (ml/min.)} = ((140 - \text{broj godina}) \times \text{tjelesna masa (kg)}) / (72 \times P_{cr} \text{ (mg/dL)})$ <p>*Pomnožiti s 0.85 za žene</p> |

Tablica 2. CKD – EPI formula prema Levey i sur. 2009

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Formula CKD – EPI</p> $GFR = 141 \times \min (Scr/ \kappa, 1)^{\alpha} \times \max (Scr/ \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{godine}}$ <p>*pomnožiti s 1.018 za žene *pomnožiti s 1.159 za afroamerikance *κ = 0.7 za žene *κ = 0.9 za muškarce *min = minimalni serumski kreatinin (mg/dL) / κ ili 1 *max = maksimalni serumski kreatinin (mg/dL) / κ ili 1</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Napomena: Za procjenu GFR danas se koristi MDRD formula ili CKD – EPI formula. Formula Cockcroft – Gault danas više nije u uporabi.

Tablica 3. Podjela kronične bubrežne bolesti prema Abboud i Henrich 2010.

| OPIS | STADIJ | GFR (mL/min./1.73 m ²) |
|-------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------|
| Oštećenje bubrega s normalnim ili povišenim GFR | 1 | >90 |
| Oštećenje bubrega s mali padom GFR | 2 | 60 - 89 |
| Oštećenje bubrega sa značajnim padom GFR | 3 | 30 – 59 |
| Oštećenje bubrega s velikim padom GFR | 4 | 15 – 29 |
| Bubrežno zatajenje s potrebom za dijalizom (završni stadij) | 5 | <15 |

Patofiziologija kronične bubrežne bolesti očituje se s dva mehanizma oštećenja:

- mehanizmima koji započinju oštećenje (imunološke, genetičke, upalne ili toksične etiologije)
- mehanizmima koji uzrokuju daljnje napredovanje oštećenja (hiperfiltracija i hipertrofija preostalih, neoštećenih nefrona, neovisno o etiologiji KBB)

Hiperfiltracija i hipertrofija preostalih nefrona su bubrežni odgovor na oštećenje i služe za održavanje normalne bubrežne funkcije. Ti mehanizmi, međutim, dovode do povećanja intraglomerularnog tlaka i protoka, što s vremenom rezultira pojavom oštećenja preostalih nefrona. Na taj način nastupa progresija KBB tijekom dugog niza godina.

Rizični čimbenici za pojavu KBB su: hipertenzija, dijabetes, autoimune bolesti, starija životna dob, pozitivna obiteljska anamneza za KBB, prijašnja bolest bubrega, prijašnja epizoda bubrežnog oštećenja, proteinurija i strukturalne abnormalnosti urinarnog sustava.

U dijagnostici kronične bubrežne bolesti redovito je potrebno odrediti stupanj bubrežnog oštećenja (formulama procjene GFR) i razinu albumina ili proteina u jednokratnom uzorku urina (albuminurija/proteinurija). Vrijednosti omjera > 17 mg albumina/g kreatinina u muškaraca i > 25 mg albumina/g kreatinina u žena sugeriraju postojanje bubrežnog oštećenja. Rijetko je potrebno koristiti 24 – satni urin za određivanje albuminurije ili proteinurije. Ranije se koristila mikroalbuminurija kao pokazatelj bubrežnog oštećenja u KBB, no danas se albuminurija podijelila u tri

kategorije koje bolje pokazuju razinu bubrežnog oštećenja (Clinical Practice Guidelinefor the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013).

Tablica 4. Kategorije albuminurije u KBB (preuzeto iz Clinical Practice Guidelinefor the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013)

| | | ACR | | |
|------------|--------------|---------|----------|-----------------------------|
| Kategorija | AER (mg/24h) | mg/mmol | mg/g | Opis |
| A1 | < 30 | < 3 | < 30 | Blago povišena albuminurija |
| A2 | 30 – 300 | 3 – 30 | 30 – 300 | Umjereno povišena |
| A3 | >300 | > 30 | > 300 | Značajno povišena |

Napomena: AER = razina ekskrecije albumina (eng. *albumin excretion rate*), ACR = omjer albumina i kreatinina (eng. *albumin – to – creatinine ratio*)

KBB zahvaća većinu organskih sustava zbog gubitka endokrine, metaboličke i ekskrecijske funkcije bubrega. U bolesnika koji boluju od KBB javljaju se acido-bazni poremećaji, poremećaji elektrolita, zahvaćanje koštanog sustava, paratiroidnih žlijezdi, kardiovaskularnog sustava, kože, problemi hematološkog sustava, gastrointestinalnog i endokrinog sustava (Jameson LJ, Harrison's nephrology and acid-base disorders, 2013).

Poremećaji elektrolita očituju se većinom povećanim zadržavanjem vode i natrija u tijelu, čak i u ranijim stadijima bolesti. Navedeni poremećaj nastaje zbog nemogućnosti bubrega da izluči višak natrija unesenog hranom, što dovodi i do zadržavanja vode i do pojave hipertenzije u KBB. Sve dok unos vode ne bude veći od mogućnosti njenog izlučivanja, ova retencija će biti izotonična i poremećaja koncentracije natrija neće biti. U manjem broju slučajeva, pacijenti s KBB mogu imati poremećaj bubrežnog zadržavanja vode i natrija s pojavom „salt – wasting“ nefropatije, odnosno bubrežne bolesti s gubitkom soli.

Od poremećaja acidobazne ravnoteže najčešća je hipokloremična metabolička acidoza. Nastaje kao posljedica smanjenja izlučivanja amonijaka u urinu i na taj način izlučivanja viška protona vodika, odnosno kiseline iz tijela. Ukoliko je prisutna hiperkalijemija, ona dodatno smanjuje izlučivanje amonijaka. Hipokloremična metabolička acidoza i hiperkalijemija često se susreću zajedno u pacijenata s KBB,

osobito ako je dijabetičke etiologije. Davanje alkalnih suplemenata u ovom slučaju pomaže pacijentima i usporava napredovanje KBB.

Najvažniji i jedan od opasnijih poremećaja je pojava uremičnog sindroma u zadnjem stadiju bolesti, a nastaje zbog potpunog sloma bubrežnih funkcija. Razlozi za nastajanje mogu se podijeliti u 3 skupine: zbog nakupljanja toksina koji se izlučuju bubrežima, zbog gubitka bubrežnih funkcija (gubitak homeostaze elektrolita i tekućine) i zbog progresivne upale organizma. Javlja se nakupljanje ureje i kreatinina u krvi, anemija, malnutricija, poremećaji metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina i pojava sistemske upale s povišenim razinama CRP u plazmi.

Koštane manifestacije KBB uključuju pojavu *osteitis fibrosa cystica* ili adinamične koštane bolesti i osteomalacije. *Osteitis fibrosa cystica* javlja se zbog pojave sekundarnog hiperparatiroidizma. Mehanizam nastajanja je gubitak kalcija bubrežima i smanjeno izlučivanje fosfata zbog njihova oštećenja što dovodi do porasta izlučivanja PTH. Očituje se bolovima u kostima, koštanom slabošću i pojavom cista na kostima nazvanih „smeđim tumorima“. Sam PTH smatra se jednim od uremičnih toksina. Adinamična koštana bolest javlja se češće u dijabetičara s KBB kao posljedica smanjenja koštane mase i kronične sistemske upale. Osteomalacija posljedica je nedostatka kalcija sa stvaranjem povećane količine nemineraliziranog osteoida.

Posljedice KBB na kardiovaskularnom sustavu mogu se očitovati kao hipertenzija, kongestivno srčano zatajenje, ishemična srčana bolest i hipertrofija lijevog ventrikula. Najčešće su posljedica bubrežnog zadržavanja soli i vode i međusobno povezane. U pacijenata s KBB pri redovitim pregledima važno je pratiti arterijski tlak zbog uvođenja terapije na vrijeme u slučaju hipertenzije i time prevencije drugih kardiovaskularnih manifestacija.

Hematološki problemi većinom se javljaju u obliku anemije zbog gubitka bubrežne endokrine funkcije u smislu smanjenja izlučivanja eritropoetina. Dodatni čimbenici koji utječu na njenu pojavu su nedostatak željeza, kronična upala i pojava hiperparatiroidizma. Anemija se uglavnom javlja u kasnijim stadijima KBB.

Gastrointestinalni problemi vežu se uz kasnije stadije bolesti. Uključuju pojavu mučnine, povraćanja, peptičkih ulkusa i konstipacije. Terapija KBB često uključuje

smanjenje unosa proteina u dnevnoj prehrani te se može javiti proteinska malnutricija.

Dermatološke abnormalnosti uključuju pojavu pruritusa u slučaju uremičkog sindroma i hiperpigmentacije. Poseban oblik dermatopatije uključuje nefrogenu fibrozirajuću dermatopatiju, stanje nalik sklerodermi sa supkutanim induracijama na različitim dijelovima tijela. Ona se javlja većinom u pacijenata s KBB koji su bili izloženi kontrastu s gadolinijem u MRI pretrazi.

Liječenje KBB je vrlo zahtjevno zbog različitih poremećaja koji se javljaju, a koji su gotovo svi jednako važni i zahtijevaju korekciju. Najvažnije je usporiti progresiju bolesti i bubrežnog oštećenja te što više očuvati bubrežnu funkciju. Zato je bitno bolest otkriti na vrijeme i preventivnim metodama „screeninga“ obuhvatiti rizičnu populaciju (Jameson LJ, Harrison's nephrology and acid-base disorders, 2013).

4. PODJELA I UZROCI HIPONATRIJEMIJE

Dosadašnji oblici podjele hiponatrijemije većinom su obuhvaćali volumni status i osmolalnost seruma u bolesnika s hiponatrijemijom te je takva podjela obuhvaćala:

- a) hiposmolalnu hiponatrijemiju (<285 mOsmol/kg),
 - hipovolemičnog,
 - euvolemičnog,
 - hipervolemičnog oblika,
- b) izosmolalnu hiponatrijemiju (285-295 mOsmol/kg),
- c) hiperosmolalnu hiponatrijemiju (>295 mOsmol/kg).

Spasovski i sur. (2014) navode da većinom nije dovoljno jasno na koji volumen se volumni status odnosi, izvanstanični, efektivni cirkulatorni volumen ili na ukupnu vodu u tijelu. Također, navode da su osjetljivost i specifičnost testova za ocjenu volumnog statusa vrlo male te da mogu izazvati pogrešnu procjenu vrste hiponatrijemije. Preporučaju korištenje efektivnog cirkulatornog volumena prilikom ocjene volumnog statusa bolesnika.

4.1. PODJELA HIPONATRIJEMIJE PREMA SPASOVSKI I SUR. (2014)

Podjela prema volumnom statusu i osmolalnosti seruma:

- a) Hipotonična hiponatrijemija:
 - sa smanjenim izvanstaničnim volumenom tekućine
 - s normalnim izvanstaničnim volumenom tekućine
 - s povišenim izvanstaničnim volumenom tekućine
- b) Ne – hipotonična hiponatrijemija

Podjela prema natrijemiji u serumu:

- a) Blaga hiponatrijemija (130 -135 mmol/L)
- b) Umjerena hiponatrijemija (125-129 mmol/L)
- c) Značajna hiponatrijemija (<125 mmol/L)

Podjela prema trajanju:

- a) Akutna hiponatrijemija (postoji manje od 48h)

b) Kronična hiponatrijemija (postoji dulje od 48h)

U podjeli prema trajanju, Spasovski i sur. navode veću mogućnost pojave cerebralnog edema u akutnom obliku zbog nedovoljne adaptacije mozga na promjenu osmolalnosti. U kliničkoj praksi, međutim, često nije moguće razjasniti koliko dugo hiponatrijemija traje te Spasovski i sur. preporučuju svaku hiponatrijemiju kojoj nije moguće odrediti trajanje svrstati u kroničnu, ukoliko ne postoje dokazi koji govore suprotno. Glavni razlog za tretiranje svake hiponatrijemije nepoznatog trajanja kao kronične je veća učestalost kronične nego akutne hiponatrijemije.

Podjela prema simptomima:

a) Umjereno simptomatična

U umjereno simptomatičnom obliku prisutni su umjereno teški simptomi: mučnina bez povraćanja, konfuzija i glavobolja.

b) Jako simptomatična

U jako simptomatičnom obliku prisutni su teški simptomi hiponatrijemije: povraćanje, duboka somnolencija, epileptički napadaji, kardiorespiratorni distres, koma (GCS \leq 8).

Spasovski i sur. isključuju termin „asimptomatična hiponatrijemija“ zbog mogućih zabuna u dijagnozi i liječenju. Navode da bolesnici s hiponatrijemijom nisu gotovo nikad u potpunosti asimptomatični, osobito zato što simptomi hiponatrijemije mogu biti vrlo nespecifični.

Podjela prema prisutnosti simptoma u hiponatrijemiji važna je zbog procjene prisutnosti cerebralnog edema i izravne opasnosti za oštećenje mozga. Spasovski i sur. navode, međutim, loše strane takve podjele. Simptomi akutne i kronične hiponatrijemije mogu se preklapati, a simptomi se u hiponatrijemiji mogu vrlo brzo mijenjati, iz umjereno teških u teške i sl. Trebalo bi pripaziti i na mogućnost da simptomi nisu posljedica same hiponatrijemije, već mogu biti rezultat međudjelovanja postojeće bolesti koja uzrokuje hiponatrijemiju ili stanja koja nisu povezana s hiponatrijemijom.

5. UZROCI HIPONATRIJEMIJE

Uzroke hiponatrijemije najjednostavnije je podijeliti prema volumnom statusu izvanstanične tekućine i osmolalnosti seruma koji se nalaze u bolesnika.

Poseban oblik hiponatrijemije je pseudohiponatrijemija. Radi se o laboratorijskom artefaktu u kojem izrazito povišene koncentracije lipida ili proteina u krvi onemogućavaju točno mjerenje koncentracije natrija u serumu. Pseudohiponatrijemija je češće bila vezana uz metode mjerenja prije uvođenja metode sa selektivnim ionskim elektrodama. Pseudohiponatrijemija može nastati i danas jer se natrijemija određuje iz uzorka pune venske krvi. Prilikom određivanja serumske osmolalnosti, uzima se nerazrijeđeni dio krvi. U slučaju pseudohiponatrijemije na taj način postoji „hiponatrijemija“ u serumu, a osmolalnost unutar normalnih granica (Spasovski i sur. 2014).

5.1. UZROCI NE – HIPOTONIČNE HIPONATRIJEMIJE

Ne – hipotoničnu hiponatrijemiju možemo dodatno podijeliti u izotoničnu i hipertoničnu.

Izotonična hiponatrijemija nalazi se u slučajevima kada u serumu postoje dodatne osmolarne čestice, poput glukoze, manitola ili glicina. Navedene osmolarne čestice privlače vodu iz unutarstanične u izvanstaničnu tekućinu i na taj način smanjuju koncentraciju natrija u serumu, dok je njegova količina ista. Primjer za izotoničnu hiponatrijemiju je hiponatrijemija zbog porasta koncentracije glicina u stanju tzv. TURP sindroma (transuretralna resekcija prostate). Pacijenti u sklopu preoperativne obrade dobivaju irigacijsku tekućinu s glicinom te ona izaziva izotoničnu hiponatrijemiju. S obzirom da se radi o izotoničnom obliku, TURP sindrom neće izazvati moždani edem, ali se neurološki simptomi mogu pojaviti kao posljedica nakupljanja amonijaka, serina ili gliksilata koji su metaboliti glicina (Spasovski i sur. 2014).

Hipertonična hiponatrijemija javlja se u stanjima koja „razrijede“ natrij u serumu zbog porasta količine osmolarnih čestica u serumu. Najčešće takvo stanje je hiperglikemija. U ovom slučaju važno je razlučiti ukupnu osmolalnost i efektivnu osmolalnost. Ukupnu osmolalnost definiramo kao svih čestica u određenoj masi vode, dok efektivnu osmolalnost definiramo kao prisutnost svih čestica koje mogu

izazvati pomak vode između unutarstaničnog i izvanstaničnog odjeljka, u određenoj masi vode. Glukoza je osmotski aktivna čestica koja u izvanstaničnoj tekućini izaziva pomak vode iz unutarstaničnog u izvanstanični odjeljak. U tijeku liječenja hiperglikemije zbog toga može doći do porasta koncentracije natrija, a efektivna osmolalnost pritom ostane ista (Spasovski i sur. 2014).

U prisutnosti osmotski neaktivnih čestica, hiponatrijemija neće nastati, iako će izmjerena osmolalnost seruma biti iznad granica normale. Hiponatrijemija ne nastaje u ovom slučaju jer osmotski neaktivne čestice neće privlačiti vodu iz unutarstaničnog u izvanstanični prostor i na taj način neće „razrijediti“ koncentraciju natrija u serumu. Primjer za takvo stanje je povećana koncentracija ureje u bubrežnoj bolesti (Spasovski i sur. 2014).

5.2. UZROCI HIPOTONIČNE HIPONATRIJEMIJE

5.2.1. HIPOTONIČNA HIPONATRIJEMIJA SA SMANJENIM IZVANSTANIČNIM VOLUMENOM

U hiponatrijemiji sa smanjenim izvanstaničnim volumenom, dolazi do povećanja sekrecije arginin-vazopresina, kao posljedica smanjenja izvanstaničnog volumena. Navedeni fiziološki mehanizam može dovesti do pogoršanja same hiponatrijemije (Spasovski i sur. 2014).

Hipotonična hiponatrijemija sa smanjenim izvanstaničnim volumenom može biti uzrokovana gubitkom natrija putem gastrointestinalnog sustava, kože ili bubrega te gubitkom u „treći prostor“.

Gastrointestinalni gubitak natrija nalazi se u teškoj dijareji i u povraćanju. Usko je povezan s bubrežnim regulatornim mehanizmima održavanja elektrolitne i acidobazne ravnoteže. U slučaju teške dijareje, bubrežni regulatorni mehanizam zadržavanja vode i natrija nije dovoljan da nadoknadi gubitke istih. Prilikom učestalog povraćanja nastupa metabolička alkalozia te gubitak natrija nastaje zbog izlučivanja natrijevog bikarbonata bubrezima kao kompenzacija metaboličkoj alkalozii (Spasovski i sur. 2014).

Transdermalni gubitak natrija nastaje kao posljedica izrazitog znojenja ili jakih opekлина. Hiponatrijemija nastaje i ukoliko je oštećena reapsorpcija natrija u kanalícima žlijezda znojnica, kao u slučaju cistične fibroze.

Gubitak natrija i tekućine u „treći prostor“ nastaje u sklopu opstrukcije crijeva, mišićne traume ili sepse, što izaziva povećano izlučivanje arginin-vazopresina i pogoršanje hiponatrijemije (Spasovski i sur. 2014).

Bubrežni gubici natrija mogu biti posljedica:

- djelovanja diuretika

Tiazidnu skupinu diuretika najviše se povezuje s nastankom hiponatrijemije, iako ona može biti posljedica djelovanja i diuretika Henleove petlje i diuretika koji štede kalij. S obzirom da diuretici povećavaju izlučivanje vode bubrežima, dovode i do povećanog izlučivanja arginin-vazopresina, što može pogoršati hiponatrijemiju. Hiponatrijemija nastaje rjeđe zbog djelovanja diuretika Henleove petlje jer se smanjuje osmolalnost urina u bubrežnim tubulima i time doseže donja granica osmolalnosti urina koju bubrezi mogu postići.

Tiazidna skupina diuretika sve se više propisuje za liječenje esencijalne hipertenzije. Tiazidi inhibiraju reapsorpciju natrija i klorida u distalnom bubrežnom tubulu blokirajući Na^+/Cl^- nosač. Rizične skupine za razvitak hiponatrijemije izazvane tiazidima (TIH) su: starija životna dob, ženski spol, smanjena tjelesna masa i istovremeno uzimanje lijekova koji oslabljuju izlučivanje vode (Hwang i Gheun – Ho, 2010). Hiponatrijemija se pojavljuje unutar 2 tjedna od početka uzimanja tiazida, međutim, može se javiti bilo kada za vrijeme trajanja terapije tiazidima, ukoliko su prisutne promjene u količini dnevnog unosa soli i vode, bubrežna disfunkcija ili drugi lijekovi koji utječu na izlučivanje vode bubrežima (nesteroidni protuupalni antireumatici ili klorpropramid).

TIH se većinom prezentira kao euvolemična hiponatrijemija sa simptomima mučnine, povraćanja, slabosti, abdominalne boli, letargije ili kome. Za TIH je osobito značajno da može nastupiti vrlo brzo, čak i unutar 2 dana (Hwang i Gheun – Ho, 2010). U pacijenata s TIH, osim hiponatrijemije može postojati i smanjena koncentracija ureje i kreatinina u plazmi (Hwang i Gheun – Ho, 2010).

Liječenje TIH-a obuhvaća prestanak uzimanja tiazida, redukcije unosa tekućine i, u slučaju teške hiponatrijemije, intravenske primjene hipertonične otopine natrijeva klorida (3%) (Hwang i Gheun – Ho, 2010).

- primarne insuficijencije nadbubrežnih žlijezdi

Nedostatak aldosterona izaziva gubitak natrija putem bubrega i na taj način hiponatrijemiju. Osim hiponatrijemije, u takvih pacijenata prisutni su i drugi elektrolitni poremećaji, poput hiperkalijemije. Primarna insuficijencija nadbubrežnih žlijezdi može se prezentirati hiponatrijemijom kao prvim znakom bolesti (Spasovski i sur. 2014).

- „moždanog gubitka soli“ (eng. *cerebral salt wasting*)

U sindromu „moždanog gubitka soli“ dolazi zapravo do gubitka soli putem bubrega, a događa se u nekih pacijenata s intrakranijalnom patologijom, poput subarahnoidalnog krvarenja. U tih pacijenata dolazi i do povišenja koncentracije moždanog natriuretičkog peptida (BNP). Dijagnoza „moždanog gubitka soli“ je vrlo važna jer liječenje zahtijeva nadoknadu volumena, a ne redukciju unosa tekućine (Spasovski i sur. 2014).

- bubrežne bolesti

Gubitak soli putem bubrega događa se u širokom spektru bubrežnih bolesti: tubulopatije nakon primanja kemoterapije, nefropatije s gubitkom soli, medularnoj cističnoj bubrežnoj bolesti, itd. (Spasovski i sur. 2014).

5.2.2. HIPOTONIČNA HIPONATRIJEMIJA S NORMALNIM IZVANSTANIČNIM VOLUMENOM

Euvolemična hiponatrijemija nastaje kao posljedica povećanja količine ukupne vode u tijelu, a može nastati kao posljedica povećanog uzimanja tekućine i oštećenog izlučivanja vode bubrežima. Primjeri za takva stanja su sindrom neprimjerenog izlučivanja antidiuretskog hormona, sekundarna insuficijencija nadbubrežnih žlijezdi, hipotireoza i povećano uzimanje tekućine, a smanjen unos osmotski aktivnih čestica (Spasovski i sur. 2014).

Sindrom neprimjerenog izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) je stanje u kojem dolazi do povećanog izlučivanja antidiuretskog hormona (arginin-

vazopresina), neovisno o efektivnoj serumskoj osmolalnosti ili efektivnom cirkulatornom volumenu. SIADH je najčešći uzrok hiponatrijemije (Prkačin i sur. 2014).

Najčešći uzroci SIADH su paraneoplastični sindromi (npr. uz sitnostanični karcinom pluća), pneumonije i patološka stanja koja zahvaćaju središnji živčani sustav (npr. subarahnoidalno krvarenje). SIADH može se pojaviti i uz uzimanje nekih antidepresiva, poput selektivnih inhibitora pohrane serotonina (SSRI) u 0.5 – 32% slučajeva (Hannon i Thompson 2010). Češće nastaje u žena starije životne dobi koje uz SSRI uzimaju i diuretike. U pravilu se SIADH pojavljuje unutar prvih nekoliko tjedana od početka terapije SSRI. Jedan od važnijih uzroka SIADH je svakako i uzimanje 3,4-metilendioksimetamfetamina (MDMA), koji pripada u skupinu rekreacijskih ilegalnih droga. Pojava hiponatrijemije prilikom uzimanja MDMA vjerojatno je multifaktorska, ali je poznato da MDMA uzrokuje neprimjerenu sekreciju arginin-vazopresina.

Sekundarna insuficijencija nadbubrežnih žlijezdi javlja se kao posljedica nedovoljnog izlučivanja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) što rezultira hipokortizolizmom. Kortizol ima ulogu inhibirati izlučivanje kortikotropin-otpuštajućeg hormona (CRH) i arginin-vazopresina iz hipotalamusa. Zbog nedovoljne količine kortizola, taj učinak je vrlo malen te dolazi do slabije kontrole izlučivanja arginin-vazopresina. Izlučivanje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde u ovom slučaju je manje oštećeno nego u primarnoj insuficijenciji nadbubrežnih žlijezdi te je gubitak natrija bubrezima manji (Spasovski i sur. 2014).

Hipotireoza kao stanje smanjenog izlučivanja hormona štitnjače tiroksina i trijodtironina je jedan od rjeđih uzroka hiponatrijemije. Nastajanje hiponatrijemije moglo bi biti povezano s miksedemom i smanjenom razinom glomerularne filtracije u hipotireozi. Za svako povećanje tireotropnog hormona (TSH) od 10 mU/L, koncentracija natrija u serumu pada za 0.14 mmol/L. Zbog toga, samo teški slučajevi hipotireoze izazivaju značajnu hiponatrijemiju (Spasovski i sur. 2014).

Povećan unos tekućine i smanjen unos osmotski aktivnih čestica nalazi se uz primarnu polidipsiju. Primarna polidipsija je često vezana uz neke psihijatrijske poremećaje poput shizofrenije. Hiponatrijemija nastaje jer je unos tekućine veći nego od mogućnosti eliminacije viška vode bubrezima. Količina vode koju bubrezi mogu

dnevno izlučiti ovisi o izlučivanju i osmotski aktivnih čestica. Ovisno o stanju bubrega, otprilike je potrebno 50 – 100 mmol osmotski aktivnih čestica za izlučivanje 1L vode. Ukoliko je količina dnevno unesenih osmotski aktivnih čestica mala u odnosu na unesenu količinu vode, količina osmotski aktivnih čestica za izlučivanje unesene količine vode je nedovoljna. Takav patofiziološki mehanizam nalazi se u anoreksiji nervozi, pivskoj potomaniji i tzv. „*tea and toast*“ hiponatrijemiji (Spasovski i sur. 2014).

5.2.3. HIPOTONIČNA HIPONATRIJEMIJA S POVEĆANIM IZVANSTANIČNIM VOLUMENOM

Hipotonična hiponatrijemija s povećanim izvanstaničnim volumenom nastaje zbog kronične bubrežne bolesti, kongestivnog srčanog zatajenja, zatajenja jetre i nefrotskog sindroma.

Hiponatrijemija vezana uz kroničnu bubrežnu bolest nastaje kada padne razina glomerularne filtracije te uzrokuje smanjenu mogućnost razrjeđivanja urina i izlučivanja vode bubrezima. Smanjenje izlučivanja vode bubrezima može biti i posljedica tubularnih oštećenja i ožiljaka.

U stadijima 4 i 5 kronične bubrežne bolesti javlja se toliko smanjenje razrjeđivanja urina bubrezima da osmolalnost urina postaje otprilike jednaka osmolalnosti seruma. To stanje naziva se izostenurija. Izlučivanje vode na taj način više ne ovisi o regulaciji arginin-vazopresinom, nego postaje ovisna o količini osmotski aktivnih čestica izlučenih u urinu, što direktno ovisi o dnevnoj količini unesenih osmotski aktivnih čestica. Vrlo je važno da se pacijenti drže uputa o redukciji unosa tekućine. Pacijenti na peritonealnoj dijalizi mogu razviti hiponatrijemiju ukoliko koriste ikodekstrin u dijalizatnoj otopini (Spasovski i sur. 2014).

Hiponatrijemija razvija se u 20-30% slučajeva kongestivnog srčanog zatajenja NYHA stadija 3 i 4. U ovom stanju hiponatrijemija uzrokuje veći rizik za smrtni ishod, neovisno o komorbiditetu pacijenta. Patofiziološki, dolazi do zadržavanja soli bubrezima kako bi se povećao izvanstanični volumen, no efektivni cirkulatorni volumen je smanjen zbog smanjenja udarnog volumena srca. Baroreceptori registriraju smanjenje ECV i izazivaju povišenje izlučivanja arginin-vazopresina. Rezultat je povećanje osmolalnosti urina i zadržavanje vode koja razrijedi

koncentraciju natrija u serumu. Istovremeno uzimanje diuretika može pridonijeti nastanku hiponatrijemije (Spasovski i sur. 2014).

U zatajenju jetre, hiponatrijemija se povezuje s lošijom prognozom. Patofiziološki, u zatajenju jetre dolazi do sistemske vazodilatacije i arterio-venskih šantova koji smanjuju ECV. Kao i u kongestivnom srčanom zatajenju, i ovaj mehanizam rezultira povećanjem izlučivanja AVP. Dodatni mehanizam razvitka hiponatrijemije može biti i istovremeno uzimanje diuretika koji štede kalij, nekad i u kombinaciji s diureticima Henleove petlje, koji se uzimaju u terapiji za smanjenje zadržavanja natrija bubrezima (Spasovski i sur. 2014).

U nefrotskom sindromu, zbog gubitka proteina bubrezima, dolazi do smanjenja onkotskog tlaka plazme, što rezultira povećanim gubitkom vode u izvanstanični prostor i stimulira izlučivanje AVP zbog pada ECV. Edemi koji se pojavljuju u kliničkoj slici bolesnika s nefrotskim sindromom uobičajeno se tretiraju diureticima što može dodatno pogoršati hiponatrijemiju (Spasovski i sur. 2014).

6. DIJAGNOSTIKA HIPONATRIJEMIJE

Prema Spasovski i sur. iz 2014., u dijagnostici hiponatrijemije, vrlo je važno odrediti o kojoj vrsti hiponatrijemije se radi, je li ona hipotonična ili ne – hipotonična. Ne – hipotonična hiponatrijemija neće izazvati cerebralni edem i terapija te vrste hiponatrijemije se razlikuje od terapije hipotonične hiponatrijemije.

Za potvrdu ne - hipotonične hiponatrijemije, određuje se serumska glukoza i serumska koncentracija natrija ukoliko je razina glukoze povišena. Na taj način može se potvrditi ili isključiti hiponatrijemija vezana uz hiperglikemiju. Najčešći uzrok ne – hipotonične hiponatrijemije je upravo hiponatrijemija vezana uz hiperglikemiju.

Važno je i mjerenje osmolalnosti seruma jer nam osmolalnost < 275 mOsm/kg u gotovo svakom slučaju ukazuje na hipotoničnu hiponatrijemiju. Ukoliko postoji hiponatrijemija, a ne postoje dokazi ili predležuća stanja koja ukazuju na ne – hipotoničnu vrstu hiponatrijemije, takvu hiponatrijemiju se treba gledati kao hipotoničnu i na taj način i liječiti.

U praksi se koristi nekoliko formula za izračun koncentracije natrija u slučaju prisutnosti hiperglikemije:

$$\text{Konc. Na u serumu} = \text{izmjerena konc. Na} + 2.4 \times (\text{glukoza (mg/dl)} - 100 \text{ (mg/dl)}) / 100 \text{ (mg/dl)}$$

$$\text{Konc. Na u serumu} = \text{izmjerena konc. Na} + 2.4 \times (\text{glukoza (mmol/L)} - 5.5 \text{ (mmol/L)}) / 5.5 \text{ (mmol/L)}$$

U načelu se za svaki porast glukoze u serumu za 5.5 mmol/L (100 mg/dl) iznad njene prosječne normalne koncentracije (5.5 mmol/L ili 100 mg/dl) dodaje 2.4 mmol/L izmjerenoj serumskoj koncentraciji natrija.

Kada se ustanovi hipotonična hiponatrijemija, potrebno je odrediti njen uzrok. Postoji nekoliko različitih parametara koji se pritom mogu iskoristiti:

- Osmolalnost urina \leq 100 mOsm/kg, uzrok hiponatrijemije je preveliki unos vode

- Osmolalnost urina > 100 mOsm/kg, potrebno je izmjeriti konc. Na u urinu, čiji je uzorak uzet zajedno s uzorkom krvi
- Konc. Na u urinu ≤ 30 mmol/L, uzrok hiponatrijemije je najvjerojatnije smanjen efektivni volumen krvi
- Konc. Na u urinu > 30 mmol/L, potrebno je odrediti status ekstracelularne tekućine i primijeniti diuretike kako bi se odredio uzrok hiponatrijemije
- Prema Spasovski i sur. ne preporučuje se mjerenje konc. AVP kako bi se potvrdila dijagnoza SIADH

U praksi, najbolje mjerenje je mjerenje osmolalnosti urina i konc. Na u urinu u istom uzorku urina. Ukoliko je koncentracija natrija u urinu > 30 mmol/L, a status ekstracelularne tekućine uredan, potrebno je isključiti sve druge uzroke hiponatrijemije prije postavljanja dijagnoze SIADH. Potrebno je i razmišljati o mogućoj insuficijenciji nadbubrežnih žlijezda kao uzroku hipotonične hiponatrijemije. Najvažnije je odrediti postoji li bubrežna bolest u pacijenata s hiponatrijemijom jer je sposobnost bubrega da reguliraju osmolalnost urina i koncentraciju natrija u urinu smanjena ili nestala. U takvih pacijenata često se nalazi i upotreba diuretika u terapiji te je potrebno dijagnostičke algoritme upotrebljavati s oprezom u takvih pacijenata (Spasovski i sur. 2014).

Korištenje samo određivanja volumnog statusa pacijenata za određivanje uzroka hiponatrijemije nije preporučljivo zbog niske osjetljivosti tog testa (0.5 – 0.8) i niske specifičnosti (0.3 – 0.5) (Spasovski i sur. 2014).

Osmolalnost urina se koristi za procjenu aktivnosti AVP. Fiziološki, u tom slučaju očekivao bi se nalaz maksimalno koncentriranog urina s hipotoničnom hiponatrijemijom (Spasovski i sur. 2014).

Konc. natrija u urinu > 30 mmol/L u pacijenata koji upotrebljavaju diuretike u terapiji treba se oprezno interpretirati ili odrediti frakcionalnu ekskreciju urične kiseline ($<12\%$) kao bolji parametar za interpretaciju hiponatrijemije (Spasovski i sur. 2014). Korištenje diuretika ne isključuje druge uzroke hiponatrijemije.

S obzirom da je jedan od najčešćih uzroka hiponatrijemije SIADH, često se upotrebljava koncentracija AVP-a za dokaz tog uzroka hiponatrijemije, iako

Spasovski i sur. to ne preporučuju. Mjerenje konc. AVP – a je često nepouzđano zbog njegove nestabilnosti, vrlo niskih serumskih koncentracija i interakcije s trombocitima (Fenske i sur. 2009). U posljednjih nekoliko godina je, međutim, započeo niz istraživanja vezanih uz mjerenje konc. kopeptina u pacijenata u kojih se sumnja na SIADH. Kopeptin je dio C-terminalnog kraja provazopresina iz kojeg cijepanjem peptidazama nastaje AVP. Na taj način, u slučaju povećane konc. AVP – a, povećana je i koncentracija kopeptina (Fenske i sur. 2009). U studiji Fenske i sur. korišteni su podaci o hiponatrijemiji 106 pacijenata i 32 kontrole, kojima se mjerila serumska koncentracija kopeptina i drugi biokemijski parametri koji se koriste u dijagnostici SIADH. Rezultati njihove studije pokazali su pouzđanost mjerenja koncentracije kopeptina u određivanju primarne polidipsije kao uzroka hiponatrijemije, međutim, korisnost mjerenja koncentracije kopeptina u serumu je upitna kada se žele ustanoviti drugi uzroci hiponatrijemije. Nedostatak njihove studije je premalen broj ispitanika.

7. LIJEČENJE HIPONATRIJEMIJE

7.1. ANTAGONISTI VAZOPRESINSKIH RECEPTORA (VAPTANI)

Vaptani su nepeptidni antagonisti vazopresinskih V_2 receptora. Točan mehanizam antagonizma nije u potpunosti poznat, ali se pretpostavlja da se vaptani mogu reverzibilno vezati za V_2 receptore zbog svoje strukturalne sličnosti s vazopresinom. Na taj način omogućuje konformacijsku promjenu u vazopresinskom V_2 receptoru koja neće izazvati interakciju receptora i G – vezujućeg proteina. Navedena pojava neće dovesti do aktivacije receptora i proteinskog G kompleksa. Kao posljedica toga, nema niti aktivacije adenilil – ciklaze niti stvaranja cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) niti insercije akvaporina 2 na luminalnu membranu u stanicama sabirnih kanalića.

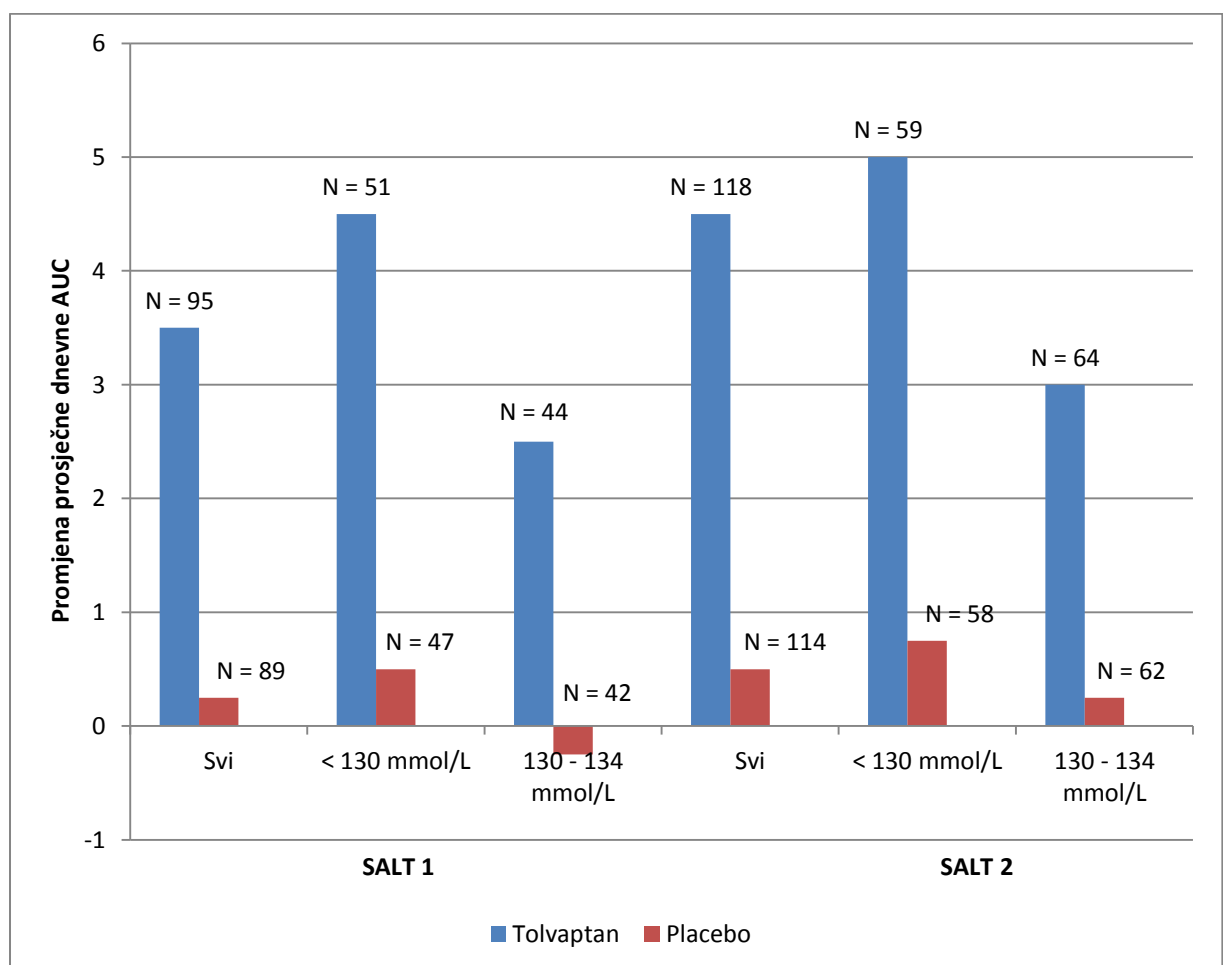
U istraživanjima vezanima uz vaptane i liječenje hiponatrijemije, najvažnije su tzv. SALT studije (eng. *Studies of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia 1 and 2*) koje su istraživale utjecaj liječenja hipervolemične i euvolemične hiponatrijemije vaptanima, konkretno, tolvaptanom (Schrier i sur. 2006). Studije su bile multicentrične, randomizirane, dvostruko slijepe s kontrolnim grupama koje su dobivale placebo.

Ukupno je sudjelovalo 448 ispitanika, 223 u kontrolnoj i 225 u skupini slučajeva. Ispitanici su bili stariji od 18 godina. U obzir su se uzimali samo ispitanici s kroničnim srčanim zatajenjem, cirozom jetre ili sa SIADH – om u pozadini hiponatrijemije. Ispitanici s hiponatrijemijom svrstani su u dvije skupine, ovisno o koncentraciji natrija u serumu, 130 – 134 mmol/L i oni s < 130 mmol/L. Tolvaptan je primjenjen oralnim putem, 15 mg/dan, a na isti način je primjenjen i placebo.

Doza tolvaptana se povećavala na 30mg/dan ili 60 mg/dan u prva 4 dana terapije ukoliko je koncentracija natrija u serumu bila < 136 mmol/L ili je narasla za manje od 5 mmol/L u posljednja 24 sata. Ukoliko se koncentracija serumskog natrija povećala na > 145 mmol/L ili je porasla > 12 mmol/L u posljednja 24 sata, ispitanicima je izostavljena iduća doza tolvaptana. U prvom danu istraživanja svi su ispitanici bili hospitalizirani, a većina ih je otpuštena iz bolnice do četvrtog dana istraživanja. Ovakva terapija primjenjivala se kroz 30 dana, bez restrikcije unosa tekućine i bez primjene drugih oblika terapije hiponatrijemije (ureja, litij...).

Ispitanicima se izmjerila koncentracija natrija u serumu na početku, nakon 8 sati od početka primjene lijeka (tolvaptana ili placebo) i zatim 2., 3., 4., 11., 18., 25., 30. i 37. dan. Nakon 30. dana tolvaptan i placebo su ukinuti objema skupinama da bi se 37. dan izmjerila koncentracija natrija u serumu i na taj način istražilo učinak prestanka terapije.

Histogram 1. Promjena u dnevnoj prosječnoj AUC (eng. *area under curve*) do 4. dana u SALT – 1 i SALT – 2 istraživanju (preuzeto iz Schrier i sur. 2006)



Povećanje u koncentraciji natrija u serumu je bilo značajno više u ispitanika na terapiji tolvaptanom nego u skupini s placebom. U prvom mjerenju koncentracije natrija u serumu, 8 sati nakon primjene lijeka, već je zabilježen porast koncentracije natrija u serumu u skupine na terapiji tolvaptanom. Najčešće zabilježene nuspojave

tijekom istraživanja bile su žeđ i suhoća u ustima. U 4 ispitanika tijekom prva 24 sata primjene terapije došlo je do pojave hipernatrijemije. Smrtnih slučajeva bilo je 14 u skupini na terapiji tolvaptanom, a 13 u kontrolnoj skupini. Tijekom 7 dana praćenja nakon ukidanja terapije, došlo je ponovno do pada koncentracije natrija u serumu. Nije zabilježen niti jedan slučaj osmotskog demijelinizacijskog sindroma.

Vaptani, međutim, nisu prihvatljiv izbor za terapiju hiponatrijemije ukoliko je ona hipovolemična ili se radi o antidiurezi neovisnoj o vazopresinu zbog svojeg načina djelovanja.

Prema smjernicama Spasovski i sur. iz 2014, vaptani se u terapiji hiponatrijemije ne preporučuju. Autori smatraju da su dokazi dobiveni različitim studijama o vaptanima nedovoljnima jer se većinom radilo o studijama na manjem broju ispitanika, sa statistički neznačajnim rezultatima i rizicima statističkih pogrešaka zbog upotrebe dvostruko slijepih studija. Također, navedene studije o vaptanima u liječenju hiponatrijemije nisu pokazale smanjenje broja smrtnih slučajeva zbog hiponatrijemije, a broj prijavljenih nuspojava je bio sličan kao u liječenju restrikcijom unosa tekućine.

Iako vaptani povećavaju koncentraciju natrija u serumu, Spasovski i sur. navode taj učinak kao jedini pozitivni učinak u liječenju hiponatrijemije vaptanima. Prema njihovim smjernicama, iako vaptani povećavaju serumsku koncentraciju natrija, oni i povećavaju rizik od ubrzane korekcije koncentracije natrija u serumu. Rizik je osobito veći u osoba sa značajnom hiponatrijemijom.

7.2. UREJA

U liječenju hiponatrijemije urejom, cilj je postići normalizaciju razine natrija u plazmi djelovanjem ureje kao stimulatora osmotske diureze i na taj način povećanja koncentracije natrija u plazmi. Djelovanje ureje na taj način slično je drugim osmotski aktivnim tvarima (manitol), no s vrlo malim rizikom za preopterećenje volumenom, smanjenje koncentracije natrija ili hipokalijemiju. Ureja se uobičajeno primjenjuje peroralno, 15-30 mg/dan, nakon jela i pomiješana s narančinim sokom, a postoji i intravenski način primjene s 15-30 mg/100 mL fiziološke otopine. Za sad nije poznata pojava osmotskog demijelinizacijskog sindroma uz primjenu ureje. Glavni nedostatak

terapije hiponatrijemije urejom je njezin vrlo gorak okus zbog kojeg pacijenti često odustaju od terapije (Soupart i sur. 2007)

Usporedba djelovanja ureje i vaptana u jednogodišnjem liječenju hiponatrijemije u studiji (Soupart i sur. 2007) pokazala je sličnu učinkovitost oba lijeka u podizanju razine natrija u plazmi s dobrom tolerancijom pri uzimanju. Ispitanicima s hiponatrijemijom se tijekom jedne godine davao satavaptan u dozi 5-50 mg/dan ili tolvaptan 30-60 mg/dan. Nakon isteka godine dana, uslijedilo je 8 dana pauze te je istim ispitanicima u terapiju uvedena ureja, peroralno 15-30 mg/dan. Serumska koncentracija natrija mjerila se svaka dva mjeseca. Nedostatak ove studije je malen broj ispitanika (12).

U istraživanju primjene ureje u pacijenata s hiponatrijemijom u hitnoj službi (Decaux i sur. 2012) pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine s obzirom na koncentraciju natrija, oni s koncentracijom natrija 120-134 mmol/L i oni s < 115 mmol/L. Prvoj skupini se u terapiji primjenila ureja, a drugoj najprije 1-2 L izotonične otopine te se nakon 24h primjenila ureja (15-30 mg/dan u fiziološkoj otopini, primjenjena preko nazogastrične sonde). Prosjek trajanja terapije bio je 6 dana (2 - 42 dana). Rezultati su pokazali porast koncentracije natrija na 135 mmol/L u prvoj skupini nakon 2 dana terapije, a u drugoj skupini na 122 mmol/L nakon 24 sata trajanja terapije. Ukupno je sudjelovalo 85 ispitanika. Šest ispitanika je tijekom terapije razvilo hipernatrijemiju. Drugih neželjenih učinaka nije bilo. Studija je ukazala na vrlo dobru mogućnost liječenja euvolemične hiponatrijemije urejom u jedinicama intenzivnog liječenja.

7.3. PROBLEMI DONOŠENJA SMJERNICA ZA LIJEČENJE HIPONATRIJEMIJE

Problemi u donošenju smjernica za dijagnostiku i liječenje hiponatrijemije vezani su većinom uz različitu dostupnost i odobrenost lijekova za liječenje hiponatrijemije u različitim državama, važnost uloge kliničkog prosuđivanja i nedostatak studija o liječenju hiponatrijemije utemeljenih na dokazima (Verbalis i sur. 2014).

Demeklociklin u liječenju hiponatrijemije nije odobren u Kanadi, Japanu i SAD-u, a odobrile su ga Velika Britanija i Francuska u liječenju SIADH u sklopu

paraneoplastičnog sindroma. Za demeklociklin nema dovoljno studija utemeljenih na dokazima da bi postao vrijedan lijek u terapiji hiponatrijemije (Verbalis i sur. 2014).

Vaptani (antagonisti vazopresinskih receptora) odobreni su u Kanadi, Japanu, Europi i SAD-u. U Kanadi je odobren tolvaptan za ne – hipotoničnu hiponatrijemiju, u Europi za hiponatrijemiju kao posljedicu SIADH, a u SAD-u za hipervolemičnu i euvolemičnu hiponatrijemiju. U SAD-u je još odobren konivaptan za euvolemičnu i hipervolemičnu hiponatrijemiju. U Japanu je odobren mozavaptan za SIADH vezan uz paraneoplastični sindrom. U navedenim državama, vaptani su odobreni i za liječenje bolesti i stanja drugih etiologija, a ne samo za hiponatrijemiju (npr. u Japanu za dominantnu policističnu bubrežnu bolest).

Litij, ureja i diuretici Henleove petlje nisu odobreni za liječenje hiponatrijemije u SAD- u, Kanadi, Europi i Japanu.

U Europi su vaptani većinom preporučeni za terapiju hiponatrijemije u slučaju lošeg odgovora pacijenata na terapiju restrikcije unosa tekućine. Neki hospitalizirani pacijenti ne mogu biti podvrgnuti terapiji restrikcije unosa tekućine zbog potrebe za enteralnom prehranom ili intravenskim primjenama drugih lijekova. Također, loša je suradnja pacijenata u terapiji restrikcijom unosa tekućine kroz dulje razdoblje zbog neizostavnog jačanja i pogoršanja osjeta jake žeđi (Verbalis i sur. 2014).

Donošenje smjernica koje bi bile sveobuhvatne i koje bi bilo moguće primijeniti u bilo kojem slučaju hiponatrijemije je problematično zbog potrebe korištenja i kritičke analize različite medicinske literature, a u kojoj se pojedine studije vrlo razlikuju (nedovoljan broj ispitanika, različita dostupnost lijekova). Smjernice se u različitim državama razlikuju zbog različitih zakona o lijekovima, njihovedostupnosti, korištenja različitih metodologija i različitih interpretacija dokaza iz znanstvenih radova (Verbalis i sur. 2014).

Općenito, malobrojni su randomizirani klinički pokusi s različitim lijekovima koji se koriste za liječenje hiponatrijemije, osim vaptana (Verbalis i sur. 2014).

Danas je dostupno nekoliko smjernica za dijagnostiku i liječenje hiponatrijemije:

- Internacionalne
 - Expert Panel Recommendations (Verbalis i sur.), listopad 2013.

- European Clinical Practice Guidelines (Spasovski i sur.), veljača 2014.
- Nacionalne
 - Švedska (Chantzichristos i sur.), siječanj 2012.
 - Španjolska (Runkle i sur.), prosinac 2013.
 - Velika Britanija (Grossman i sur.)

7.4. SMJERNICE LIJEČENJA HIPONATRIJEMIJE (SPASOVSKI I SUR. 2014)

U smjernicama za liječenje hiponatrijemije bitno je napomenuti da je rizik za nastanak moždanog edema u značajnoj hiponatrijemiji veći od rizika za razvitak osmotskog demijelinizacijskog sindroma prilikom prebrzog ispravljanja koncentracije natrija u serumu. Zbog navedenog razloga, brzo i hitno liječenje hiponatrijemije je opravdano (Spasovski i sur. 2014).

U slučaju kada postoji hiponatrijemija bez značajnih ili s umjerenim simptomima, dovoljno je vremena na raspolaganju za potrebne dijagnostičke testove i započinjanje s terapijom orijentiranom na uzrok hiponatrijemije.

Liječenje hiponatrijemije sa značajnim simptomima obuhvaća liječenje u prvom satu nakon otkrivanja hiponatrijemije, liječenje nakon povećanja koncentracije natrija u serumu za 5 mmol/L u prvom satu i liječenje u slučaju kada nema odgovora na inicijalnu terapiju. U prvom satu terapije preporuča se intravenska infuzija 150 ml 3% hipertonične otopine tijekom 20 minuta. Nakon toga treba provjeriti koncentraciju natrija u serumu te ponovno primjeniti infuziju 3% hipertonične otopine kroz daljnih 20 min. Navedeni koraci se ponavljaju dva puta dok se ne postigne povećanje koncentracije natrija u serumu za 5 mmol/L (Spasovski i sur. 2014).

Liječenje hiponatrijemije sa značajnim simptomima nakon postignutog odgovora i porasta konc. Na za 5 mmol/L/h obuhvaća prestanak infuzije hipertonične otopine i prijelaz na izotoničnu (0.9%) otopinu. Najbolje je u ovom vremenu započeti s dijagnostičkim testovima za otkrivanje uzroka hiponatrijemije. Dnevna granica povećanja koncentracije natrija u serumu trebala bi biti 10 mmol/L u prvom danu i dodatnih 8 mmol/L svaka iduća 24 sata dok se ne postigne koncentracija natrija 130 mmol/L. Preporuča se kontroliranje koncentracije natrija u serumu svakih 6-12 h (Spasovski i sur. 2014).

Liječenje kada se ne postigne porast koncentracije natrija od 5 mmol/L u prvom satu liječenja obuhvaća nastavljavanje infuzije hipertonične otopine intravenski. Infuziju treba prekinuti ukoliko se simptomi poboljšaju ili se poveća koncentracija natrija za 10 mmol/L ili se postigne koncentracija natrija od 130 mmol/L u serumu. Dovoljan je jedan od navedena tri parametra za prestanak terapije infuzijom hipertonične otopine. Potrebno je provjeravati koncentraciju serumskog natrija svaka

4 sata za vrijeme trajanja terapije infuzijom hipertonične otopine (Spasovski i sur. 2014).

U slučaju istovremene prisutnosti hipokalijemije, njeno ispravljanje do normalnih granica također može dovesti do povećanja koncentracije natrija u serumu. Da bi se postiglo željeno povećanje koncentracije natrija, može se iskoristiti Adrogué – Madiasova formula, međutim, povećanje koncentracije natrija u stvarnosti može biti veće nego izračunato navedenom formulom.

Tablica 5. Formula za izračun promjene koncentracije natrija u serumu tijekom terapije hiponatrijemije (Spasovski i sur. 2014)

Adrogué - Madiasova formula za izračun povećanja konc. serumskog natrija

Promjena serumskog natrija = (količina natrija u infuziji – serumski natrij)/ (ukupna količina vode u tijelu + 1)

Promjena serumskog natrija = (količina natrija u infuziji + količina kalija u infuziji – serumski natrij)/ (ukupna količina vode u tijelu + 1)

*ukupna količina vode u tijelu računa se kao udio ukupne tjelesne mase, 0.6 je udio za odrasle muškarce, 0.5 za odrasle žene i muškarce starije dobi i 0.45 za žene starije dobi

Ukoliko nakon navedenog načina liječenja simptomi i dalje perzistiraju, vrlo je mala vjerojatnost da su simptomi uzrokovani postojanjem hiponatrijemije.

Liječenje hiponatrijemije s umjerenim simptomima nije uvijek hitno te je moguće orijentirati se prema izvođenju različitih dijagnostičkih testova za otkrivanje uzroka hiponatrijemije. Bitno je prekinuti, ukoliko je moguće, drugu terapiju i ukloniti čimbenike koji bi mogli utjecati na razvitak hiponatrijemije. Preporuča se otkriti uzrok hiponatrijemije kako bi njeno liječenje bilo usmjereno prema njenom uzroku. Treba započeti odmah s 3% hipertoničnom otopinom 150 mL kroz 20 minuta intravenski, s ciljem porasta koncentracije natrija za 5 mmol/L u 24 sata s gornjom granicom porasta od 10 mmol/L/24h i 8 mmol/L u svaka iduća 24 sata dok se ne postigne

koncentracija natrija 130 mmol/L. Preporuča se izmjeriti koncentraciju natrija nakon 1., 6. i 12. sata terapije. Dodatni dijagnostički testovi potrebni su ukoliko se simptomi navedenom terapijom ne poboljšaju (Spasovski i sur. 2014).

Pristup akutnoj hiponatrijemiji bez značajnih ili umjerenih simptoma obuhvaća prekid drugih oblika terapije i uklanjanje čimbenika koji mogu pogoršavati hiponatrijemiju, započinjanje dijagnostičkih testova za otkrivanje njenog uzroka i upotrebu kauzalnog liječenja. Ako je akutni pad koncentracije natrija u serumu > 10 mmol/L, potrebno je započeti s intravenskom primjenom 150 ml 3% hipertonične otopine tijekom 20 minuta. Koncentraciju natrija u serumu potrebno je provjeriti nakon 4 sata od početka terapije (Spasovski i sur. 2014).

Uz akutnu hiponatrijemiju često se veže nemogućnost moždane prilagodbe na nove osmotske uvjete te velika opasnost od razvitka edema mozga. Zbog toga za liječenje akutne hiponatrijemije nema granice za porast koncentracije natrija u serumu na koju bi se trebalo paziti, iako prijeti rizik od osmotskog demijelinizacijskog sindroma. Nedostatak simptoma u akutnoj hiponatrijemiji upućuje na moždanu kompenzaciju zbog koje se još nije razvio klinički vidljiv edem mozga (Spasovski i sur. 2014).

Liječenje kronične hiponatrijemije bez značajnih ili umjerenih simptoma ovisi o uzroku hiponatrijemije i statusu cirkulirajućeg volumena. Općenito, u kroničnoj hiponatrijemiji potrebno je ukinuti primjenu druge terapije ako je moguće te smanjiti unos tekućine. Potrebno je provjeravati koncentraciju natrija u serumu svakih 6 sati, uz održavanje gornje granice porasta koncentracije natrija od 10 mmol/L u prva 24 h te 8 mmol/L u svaka iduća 24 h. Ukoliko se radi o pacijentima s povećanim ekstracelularnim volumenom, liječenje infuzijama se ne preporuča te je potrebno uvesti restrikciju unosa tekućine, a upotreba vaptana i demeklociklina se ne preporuča (Spasovski i sur. 2014).

U pacijenata sa SIADH – om, prva linija terapije trebala bi biti restrikcija unosa tekućine (Prkačin i sur. 2014). U slučaju umjerene ili značajne hiponatrijemije, osim redukcije unosa tekućine, započinje se s terapijom urejom 0.25 – 0.5 g/kg/dan peroralno ili s primjenom diuretika Henleove petlje u kombinaciji s povećanim dnevnim unosom natrijeva klorida. Ne preporuča se upotreba vaptana,

demeklociklina i litija zbog vrlo malo dokaza o njihovoj učinkovitosti, a postojanja dokaza o njihovoj štetnosti.

U pacijenata sa smanjenim cirkulirajućim volumenom, potrebna je infuzija 0.9% izotonične otopine 0.5 – 1 ml/kg/h. U slučaju jake hemodinamske nestabilnosti, potreba za ispravljanjem hemodinamskog statusa nadilazi mogući rizik prebrzog povećanja koncentracije natrija u serumu (Spasovski i sur. 2014).

U slučaju prebrzog povećanja koncentracije natrija u serumu u tijeku terapije hiponatrijemije, potrebno je prekinuti trenutno liječenje, konzultirati se sa specijalistom u vezi mogućeg uvođenja infuzije 10 ml/kg vode bez elektrolita tijekom jednog sata ili primjene intravenskog dezmopresina u dozi od 2 µg, svakih 8 sati. Točna incidencija pojave prebrzog ispravljanja koncentracije natrija nije poznata. U pacijenata s koncentracijom natrija u serumu < 120 mmol/L, ispravljanje koncentracije natrija je u 74% slučajeva bilo veće od onog predviđenog Adrogé – Madiasovom formulom. Vrlo je malen broj studija vezanih uz postupak nakon nastajanja prebrzog porasta koncentracije natrija. Prebrzo povećanje koncentracije natrija događa se češće u stanjima u kojima liječenje uzroka hiponatrijemije dovede do poboljšanja bubrežnih kapaciteta za izlučivanje vode bez elektrolita, poput prekida terapije tiazidima, smanjenja unosa tekućine u primarnoj polidipsiji ili terapiji glukokortikoidne insuficijencije (Spasovski i sur. 2014).

8. HIPONATRIJEMIJA I KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST

Osobe s kroničnom bubrežnom bolesti predstavljaju skupinu pacijenata osobito podložnih razvitku disnatrijemija zbog različitih komorbiditeta koji su prisutni u tih pacijenata. Do danas postoji vrlo malo istraživanja koja su se bavila postojanjem hiponatrijemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti, njenim patofiziološkim mehanizmima nastajanja i njenim liječenjem u sklopu KBB. Također, postoji vrlo malo istraživanja koja bi objasnila do koje mjere prisutnost disnatrijemija u KBB utječe na njen ishod (Kovesdy 2012).

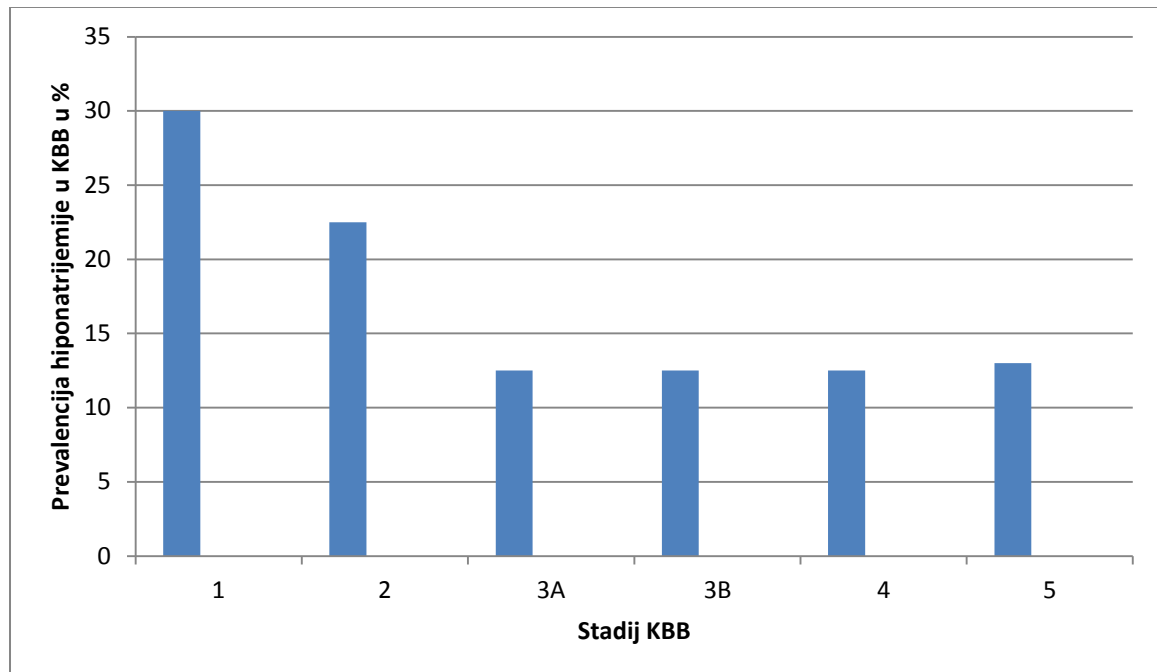
Prevalencija i incidencija hiponatrijemije u KBB još su nepoznate. KBB izaziva smanjenje mogućnosti i uloge bubrega u izlučivanju vode, zbog čega disnatrijemije mogu nastati vrlo često u pacijenata s KBB. U zadnjem stadiju bolesti nastupa stanje izostenurije, stanje u kojem je osmolarnost urina konstantna (oko 300 mOsmol/L), bez obzira na dnevnu količinu unosa tekućine. Na taj način i drugi fiziološki čimbenici utječu na pojavu disnatrijemija, osim dnevne količine unesene tekućine. To uključuje količinu vode u proksimalnim bubrežnim tubulima, koja je smanjena zbog smanjenja GFR te količinu izlučenih osmotski aktivnih čestica, koja je također smanjena zbog gubitka bubrežne sposobnosti koncentriranja urina (Kovesdy 2012).

Još nije bilo istraživanja povezanosti hiponatrijemije i KBB u općoj populaciji, međutim, postoji istraživanje provedeno u SAD-u na 655 493 vojnih veterana s prisutnom KBB bez nužnosti hemodijalize (Kovesdy i sur. 2012). Rezultati tog istraživanja pokazali su prevalenciju hiponatrijemije (koncentracija natrija u serumu < 136 mmol/L) 13.5%, a prevalenciju hipernatrijemije (koncentracija natrija u serumu > 145 mmol/L) 2%. Ispitanici su bili praćeni tijekom 5 godina i u tom razdoblju 26% njih je razvilo hiponatrijemiju, a 7% hipernatrijemiju, ukazujući na veliku vjerojatnost razvitka disnatrijemija u pacijenata s KBB. Prevalencija hiponatrijemije nije korelirala sa stadijem KBB, ali je bila veća u stadijima 1 i 2 kronične bubrežne bolesti. Prevalencija hiponatrijemije u KBB bila je veća u svim stadijima KBB u usporedbi s prevalencijom hipernatrijemije (Kovesdy i sur. 2012).

Kliničke karakteristike ispitanika s hiponatrijemijom u tom istraživanju bile su mlađa životna dob, kronično srčano zatajenje, dijabetes melitus, bolesti jetre, depresija, viša vrijednost eGFR i glukoze u krvi i smanjena koncentracija albumina i hemoglobina u serumu. Rezultati istraživanja nisu uzimali u obzir jesu li se

laboratorijski testovi izvršavali za vrijeme hospitalizacije ispitanika ili za vrijeme redovnih kontrola.

Histogram 2: Prevalencija hiponatrijemije u KBB (preuzeto iz Kovesdy i sur. 2012)



Hiponatrijemija je povezana s većim rizikom za razvitak smrtnog ishoda u pacijenata s KBB. Moguće je pretpostaviti da je ona značajnija i opasnija u sklopu KBB, a zbog toga i više štetna. Mortalitet ispitanika u istraživanju Kovesdy i sur. bio je najmanji u onih ispitanika s koncentracijom natrija u serumu između 140 i 144 mmol/L. Povezanost hiponatrijemije sa smrtnim ishodom bila je prisutna u svih ispitanika, čak i u onih s kroničnim srčanim zatajenjem ili bolesti jetre i bez njih. Također, hiponatrijemijaje bila povezana sa smrtnim ishodom i u različitim stadijima KBB.

I druga istraživanja u posljednjih nekoliko godina pokazuju da već blaga ili umjerena hiponatrijemija uzrokuje veći rizik smrtnog ishoda u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti (Mandai i sur. 2013). U posljednjem stadiju KBB, pojava hiponatrijemije pronađena je u 29.3% slučajeva i korelirala je s povećanjem smrtnosti. Korelacija hiponatrijemije i smrtnog ishoda bila je neovisna o vrsti dijalize koja se provodila, prisutnosti srčanog zatajenja i hipervolemije (Waikar i sur. 2011).

Waikar i sur. pokazali su također povezanost hiponatrijemije i povećanja tjelesne mase nakon dijalize. Povećanje tjelesne mase kao posljedica dijalize bilo je veće u ispitanika s hiponatrijemijom. Povećanje tjelesne mase nakon dijalize moglo bi samo po sebi biti štetno zbog maladaptivnih promjena u strukturi srca (npr. hipertrofija lijevog ventrikula) zbog kroničnog povećanja cirkulirajućeg volumena ili hemodinamske nestabilnosti zbog potrebe za uklanjanjem viška tekućine tijekom dijalize (Waikar i sur. 2011).

Navedena istraživanja upućuju nas na važnost otkrivanja hiponatrijemije u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti kako bi se na vrijeme započelo s terapijom hiponatrijemije i moguće smanjilo rizik od razvitka smrtnog ishoda te drugih posljedica hiponatrijemije koje bi pogoršale kvalitetu života i stanje pacijenata s KBB koji već trpe od posljedica same KBB koja utječe na funkcije različitih organskih sustava (Prkačin i sur. 2014).

9. MOGUĆE POSLJEDICE HIPONATRIJEMIJE

Hiponatrijemija kao jedan od najčešćih poremećaja ravnoteže elektrolita, povezuje se s mnogim nepoželjnim i opasnim ishodima. Do danas je poznat veći rizik za razvitak smrtnog ishoda, infekcije, prijeloma i osteoporoze, većih rizika za padove te mnogih drugih stanja u prisutnosti hiponatrijemije. Nijedna studija, međutim, nije otkrila kakva je korelacija prisutnosti hiponatrijemije i navedenih ishoda, je li hiponatrijemija „marker“ koji ukazuje na opasnost razvitka navedenih ishoda ili ona ukazuje na ozbiljnost i težinu postojeće bolesti u pozadini. Bez obzira na to, već sama povezanost s ovako teškim ishodima upućuje na važnost liječenja hiponatrijemije, čak i u blagom obliku, međutim, dokaza da ispravljanje koncentracije natrija dovodi do smanjenja rizika za smrtni ishod još uvijek nema (Verbalis i sur. 2014).

Hiponatrijemija se povezuje s kroničnim bolestima, poput kroničnog srčanog zatajenja, ciroze jetre i kronične bubrežne bolesti, a često nastaje i u sklopu različitih infekcija (osobito respiratornog sustava) (Spasovski i sur. 2014).

Jedna od novijih studija koja ukazuje na važnost liječenja hiponatrijemije zbog mogućeg smrtnog ishoda obuhvatila je 52468 pacijenata, koji su svrstani u normonatrijemičnu i hiponatrijemičnu skupinu, a hiponatrijemični dodatno još u 4 grupe na temelju vrijednosti koncentracije natrija u serumu (Waikar i sur. 2011). Studija je pokazala da čak i u blagom obliku hiponatrijemije postoji statistički značajan rezultat povećanog rizika za smrtni ishod, bez obzira koja bolest je bila prisutna u ispitanika prilikom istraživanja.

Druga studija koja se bavila istim problemom (Chawla i sur. 2011) željela je pokazati da rizik smrtnog ishoda ovisi i o mogućem drugom čimbeniku uz hiponatrijemiju, poput postojeće bolesti pacijenta. Tijekom 9 godina obrađeni su podaci 45693 pacijenata, od kojih 6.1% umrlo. Rezultati su pokazali povećan rizik smrtnog ishoda za ispitanike s hiponatrijemijom od 120 – 134 mmol/L s još većim rastom za one s koncentracijom serumskog natrija 120 – 124 mmol/L. U skupini s koncentracijom serumskog natrija < 120 mmol/L došlo je do obrata, rizik za smrtni ishod je bio manji od očekivanog porasta. Dvije trećine pacijenata s koncentracijom natrija < 120 mmol/L je imalo najmanje dvije kronične bolesti u akutnom pogoršanju, najčešće sepsu ili multiorgansko zatajenje. Navedeni rezultati ukazuju da bismo

mogli na hiponatrijemiju gledati kao na „marker“ koji označava težinu kronične bolesti u pozadini.

Renneboog i sur.(2006) pokazali su da pacijenti s blagom ili umjerenom hiponatrijemijom, koja se tretirala kao benigna i bez simptoma, zapravo imaju neurološke simptome kada ih se bolje analizira. U njihovoj studiji slučajeva i kontrola, pacijenti s hiponatrijemijom padali su 4 puta češće od kontrola, iako upotreba vazodilatatornih lijekova ili lijekova s utjecajem na neurološki sustav te prisutnost akutnih ili kroničnih bolesti nije bila češća u njihovih ispitanika s hiponatrijemijom.

Gankam i sur. (2008) pokazuju da je i blaga hiponatrijemija (koncentracija natrija u serumu $131 \text{ mmol/L} \pm 3$) češće prisutna u pacijenata starije dobi s koštanim prijelomima nakon slučajnog pada. Verbalis i sur. (2010) ukazuju da je i sama prisutnost hiponatrijemije dovoljna kao rizik za razvitak osteoporoze.

Jedna od najvažnijih studija koja se bavi problematikom prisutnosti hiponatrijemije i većeg rizika za koštane prijelome je rotterdamska studija (Hoorn i sur. 2011). U studiji je sudjelovalo 7983 ispitanika starijih od 55 godina, od čega su 61.5% bile žene. Na prvom pregledu izmjerena im je visina (cm), tjelesna masa (kg), BMI (kg/m^2) i napravljena im je DXA (dualna apsorpciometrija X – zraka) kuka i lumbalnog dijela kralježnice. Kao koncentraciju natrija u serumu pri kojoj postoji hiponatrijemija uzeli su svaku onu koncentraciju $< 136 \text{ mmol/L}$ (7.7%). Broj padova u prethodnoj godini i trenutni pušački status ispitanika se preko upitnika. Padaocem se označio svaki onaj ispitanik s jednim ili više padova bez traumatskog ishoda u posljednjih 12 mjeseci prije intervjua. Ispitanici su bili praćeni do prvog pada od početka istraživanja, do smrtnog ishoda ili do kraja istraživanja.

Rezultati upućuju da ispitanici s blagom hiponatrijemijom imaju povećani rizik razvitka nevertebralnih fraktura i veću prevalenciju vertebralnih fraktura. Studija se, međutim, nije orijentirala na uzroke hiponatrijemije, nego na njene komplikacije, tako da ostaje pitanje je li sama hiponatrijemija ta koja povećava rizik padova i fraktura ili je ona „marker“ koji nas upućuje na postojanje nekog drugog čimbenika rizika za razvitak padova i fraktura. Povećani rizik za razvitak padova i fraktura nije bio objašnjiv prisutnim komorbiditetom, upotrebom diuretika ili anamnezom o prijašnjim padovima u ispitanika.

10. ZAKLJUČAK

Pojava hiponatrijemije je problematična zbog njene povezanosti s različitim lošim i neželjenim ishodima i posljedicama. Dokazana je njena povezanost s različitim posljedicama, poput povećanog mortaliteta, infekcija, fraktura i dr. Nepoznato je još je li sama hiponatrijemija uzrok navedenim stanjima ili je to ipak bolest u sklopu koje se hiponatrijemija javlja.

Postoje mnoge nedoumice vezane uz liječenje hiponatrijemije. Hiponatrijemija se većinom liječila, a i danas se liječi redukcijom unosa tekućine. Nedostatak takvog liječenja je slaba suradnja pacijenata zbog jakog osjeta žeđi. Danas se razvija sve više novih lijekova koji su namijenjeni upravo lakšem liječenju hiponatrijemije, poput vaptana koji su dočekani kao spasonosno rješenje. Istraživanja vezana uz nove lijekove za liječenje hiponatrijemije ukazuju na velike mogućnosti njihove primjene. Glavni nedostatak im je obuhvaćanje nedovoljno široke populacije i kratkoća trajanja istraživanja. Zbog navedenih razloga, različite države svijeta imaju različite smjernice vezane uz njihovu upotrebu, a i neke od novijih smjernica liječenja hiponatrijemije ne preporučaju njihovu primjenu.

U sklopu KBB javljaju se poremećaji svih organskih sustava koji mogu izazvati pojavu hiponatrijemije. Ono što je vrlo bitno u KBB je činjenica da hiponatrijemija može biti i posljedica same KBB, osobito kada nastupi razvitak izostenurije. U pacijenata s KBB javljaju se različiti poremećaji elektrolita, često akutnog tijeka. Hiponatrijemija se često previdi ili ne prepozna u KBB zbog svojih nespecifičnih simptoma koji se mogu povezati s drugim poremećajima koji se javljaju u KBB. Važno je prepoznati razvitak hiponatrijemije u pacijenata s KBB kako bi se ona otkrila i liječila na vrijeme zbog opasnih posljedica koje mogu nastati i dodatno smanjiti kvalitetu života pacijenata s KBB.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. na povjerenju, stručnom vodstvu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada

12. LITERATURA

Abboud H, Henrich WL. (2010). Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 362, 56-65

Arampatzis S, Funk GC, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G. (2013). Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. *BMC Medicine*, 11, 83-88

Bălăceanu A, Checheriã IA, Niculae A, Peride I, Diaconu C, Aron G. (2014). Hyponatremia in predialysis hospitalized patients: An update on clinical data and management. *Modern Medicine*, 21(3), 176-179

Balcı AK, Koksall O, Kose A, Armagan E, Ozdemir F, Inal T, Oner N. (2013). General characteristics of patients with electrolyte imbalance admitted to emergency department. *World J Emerg Med*, 4(2), 113-116

Berl T. (2013). An elderly patient with chronic hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8, 469–475

Berl T, Quitnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS. (2010). Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*, 21, 705–712

Bichet DG. (2012). What is the role of vaptans in routine clinical nephrology? *Clin J Am Soc Nephrol*, 7, 700–703

Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. (2011). Mortality and serum sodium: Do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol* 6, 960-965

Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, Forti G, Maggi M, Peri A. (2013). Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: Evidence from meta – analysis. *PLoS ONE*, 8(12), e80451

Darmon M, Diconne E, Souweine B, Ruckly S, Adrie C, Azoulay E, Clec'h C, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Goldgran-Toledano D, Khallel H, Dumenil AS, Jamali S, Cheval C, Allaouchiche B, Zeni F, Timsit JF. (2013). Prognostic

consequences of borderline dysnatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Critical Care*, 17, R12-19

Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupart AS. (2010). Treatment of euvoletic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Critical Care*, 14, R184-189

Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SBK, Morgenthaler NG, Allolio B. (2009). Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(1), 123–129

Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. (2008). Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM*, 101, 583–588

Gharaibeh KA, Craig MJ, Koch CA, Lerant AA, Fülöp T, Csongrádi É. (2013). Desmopressin is an effective adjunct treatment for reversing excessive hyponatremia overcorrection. *World J Clin Cases*, 1(5), 155-158

Greenberg A, Leirich RW. (2010). Treatment of chronic hyponatremia: Now we know how, but do we know when or if? *J Am Soc Nephrol*, 21, 552–555

Guyton, Arthur C, Hall, John E. (2012). *Medicinska fiziologija*, Medicinska naklada, Zagreb

Hannon MJ, Thompson CJ. (2010). The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *European Journal of Endocrinology*, 162, S5–S12

Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, Sobotka PA, Böhm M, Cremers B, Esler MD, Schlaich MP. (2012). Renal Denervation in Moderate to Severe CKD. *J Am Soc Nephrol*, 23, 1250–1257

Higgins R, Ramaiyan K, Dasgupta T, Kanji H, Fletcher S, Lam F, Kashi H. (2004). Hyponatraemia and hyperkalaemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences between cyclosporin and tacrolimus nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant*, 19, 444–450

Hoorn EJ, Rivadeneira F, Van Meurs JBJ, Ziere G, Stricker BH, Hofman A, Pols HAP, Zietse R, Uitterlinden A, Zillikens MC. (2011). Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: The Rotterdam study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(8), 1822–1828

Hwang KS, Kim GH. (2010). Thiazide-induced hyponatremia, *Electrolytes Blood Press*, 8, 51-57

Jameson, Larry J. (2013). *Harrison's nephrology and acid – base disorders*, McGraw-Hill, SAD

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. (2013). *Kidney Int*, 3, S1-150

Kovesdy CP. (2012). Significance of hypo- and hypernatremia in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 27, 891–898

Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K. (2012). Hyponatremia, hypernatremia and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation*, 125(5), 677–684

Levey AS, Stevens LA, et al. (2009). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 150, 604-612.

Longo, Dan L. (2012). *Harrison's principles of internal medicine*, McGraw – Hill, SAD

Mandai S, Kuwahara M, Kasagi Y, Kusaka K, Tanaka T, Shikuma S, Akita W, Sasaki S. (2013). Lower serum sodium level predicts higher risk of infection-related hospitalization in maintenance hemodialysis patients: an observational cohort study. *BMC Nephrol*. 14, 276-284

Mc Causland FR, Brunelli SM, Waikar SS. (2012). Dialysate sodium, serum sodium and mortality in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 27, 1613–1618

McMahon EJ, Campbell KL, Mudge DW, Bauer JD. (2012). Achieving salt restriction in chronic kidney disease. *Int J Nephrol*, doi:10.1155/2012/720429

Moran D, Fronk C, Mandel E. (2014). Managing hyponatremia in adults. *JAAPA*, 27(4), 23-29

Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, M'rad MB, Jacquot C, Houillier P, Stengel B, Fouquieray B. (2009). Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol*, 20, 164–171

Morgenthaler NG. (2010). Copeptin: A Biomarker of Cardiovascular and Renal Function. *Congest Heart Fail*, 16(4), S37–S44

Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GFM. (2009). Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 542–551

Nigwekar SU, Wenger J, Thadhani R, Bhan I. (2013). Hyponatremia, mineral metabolism, and mortality in incident maintenance hemodialysis patients: A cohort study. *Am J Kidney Dis*, 62(4), 755–762

Overgaard-Steense C, Ring T. (2013). Clinical review: Practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients. *Critical Care*, 17, 206-219

Papadakis, Maxine A. i sur. (2014). *Current medical diagnostics and treatment*, McGraw - Hill, SAD

Prkačin I, Balenović D, Čorić - Martinović V, Horvat I, Šmit I, Mataga I. Učestalost hiponatrijemije u hitnoj službi u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (stadij I – IV). Oralna prezentacija 7. Kongres HDNDT, 10-12 Listopad 2014, Knjiga Sazetaka *Acta Med Croatica* 2014, str. 208

Prkačin I, Balenović D, Čorić - Martinović V, Cavrić G, Đermanović – Dobrota V, Dabo N. (2014). Hiponatrijemija u hitnoj službi. *Liječ Vjesn*, 136, 114-116

Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. (2006). Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*, 119, 71.e1–71.e8

Ronco, Claudio i sur. (2009). *Critical care nephrology*, Saunders, Philadelphia, SAD

Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C. (2006). Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*, 355, 2099-2112

Sherlock M, Thompson CJ. (2010). The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *European Journal of Endocrinology*, 162, S13–S18

Sherman, Scott C. i sur. (2014). *Clinical emergency medicine*, McGraw – Hill, SAD

Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. (2012). Efficacy and Tolerance of Urea Compared with Vaptans for Long-Term Treatment of Patients with SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7, 742–747

Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Wiebke Fenske W, Hoorn E, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, Van der Veer S, Van Biese W, Nagler E. (2014). Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*, 0, 1–39

Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, Levin A, Levey AS. (2011). A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*, 305(15), 1553-1559

Tzamaloukas AH, Shapiro JI, Raj DS, Murata GH, Glew RH, Malhotra D. (2014), Management of severe hyponatremia: Infusion of hypertonic saline and desmopressin or infusion of vasopressin inhibitors? *Am J Med Sci*, 348(5), 432–439

Vasko R, Müller GA, Ratliff BB, Jung K, Gauczinski S, Koziolk MJ. (2013). Clinical judgment is the most important element in overhydration assessment of chronic hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*, 17, 563–568

Velez JCQ, Dopson SJ, Sanders DS, Delay TA, Arthur JM. (2010). Intravenous conivaptan for the treatment of hyponatraemia caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in hospitalized patients: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*, 25, 1524–1531

Verbalis JG, Grossman A, Höybye C, Runkle I. (2014). Review and analysis of differing regulatory indications and expert panel guidelines for the treatment of hyponatremia. *Current Medical Research and Opinion*, 30(7), 1201-1207

Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, et al. (2010). Hyponatremia-Induced Osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 25, 554–563

Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. (2009). Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med*, 122, 857-865

Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. (2011). Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. *Am J Med*, 124, 77-84

Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. (2010). Impact of hospital - associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med*, 170(3), 294-302

Wook Lee J. (2010). Fluid and Electrolyte Disturbances in Critically Ill Patients. *Electrolyte Blood Press*, 8, 72-81

13. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Petra Dražić

Datum rođenja: 3. srpnja 1991.

Mjesto rođenja: Zagreb, Republika Hrvatska

OBRAZOVANJE:

2009. – 2015. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2005. - 2009. V. gimnazija, Zagreb, Hrvatska

12.2.2001. akcelerirala iz trećeg u četvrti razred osnovne škole

1998. - 2005. OŠ Lovre pl. Matačića, Zagreb, Hrvatska

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

2012. – pohađala tečaj njemačkog jezika (razina B1)

12/2012. Sudjelovanje u EMSA - inom projektu „Bolnica za medvjediće“

10. - 11.12.2011. pohađala StEPP - ov tečaj Prve pomoći i traume za studente medicine

2002. - 2011. pohađa tečaj francuskog jezika (položeni stupanj B1)

1994. - 2001. pohađala tečaj engleskog jezika

NAGRADE I PRIZNANJA

2010. Dekanova nagrada za najbolju studenticu prve godine studija medicine

2011. – 2015. Stipendija Grada Zagreba za nadarene studente

2009. – 2011. Stipendija Nacionalne zaklade za potporu učeničkom i studentskom standardu za deficitarna zanimanja

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim, njemačkim i francuskim jezikom

HOBILI:

Trčanje, bicikizam

