Έκβαση	Κεφοταξίμη (n° = 63)	Κεφοταξίμη + Λευκωματίνη (n° = 63)	p
Χρόνια νεφρική νόσος, n° (%)	21 (33%)	6 (11%)	< 0,002
Θάνατος στο νοσοκομείο, n° (%)	18 (29%)	6 (11%)	< 0,01
Θάνατος στους 3 μήνες, n° (%)	26 (41%)	14 (11%)	< 0,03

Εικόνα 1-10. Επίδραση της έγχυσης λευκωματίνης στη νοσηρότητα και τη θνητότητα λόγω αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας. Από: Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341:403-409.

κούς ασθενείς με αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, ο συνδυασμός λευκωματίνης και κεφοταξίμης φάνηκε ότι μείωσε τη νεφρικής βλάβη και τη θνητότητα, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κεφοταξίμη (Εικ. 1-10). Επομένως, σε όλους τους κιρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να γίνεται διαγνωστική παρακέντηση και εξέταση του περιτοναϊκού υγρού, ανεξάρτητα από την παρουσία πυρετού, λευκοκυττάρωσης ή κοιλιακού άλγους.

VII. ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ. Μία άλλη σημαντική αιτία οιδήματος αποτελεί το νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ), το οποίο χαρακτηρίζεται κλινικά από λευκωματουρία (μεγαλύτερη από 3,5 g ημερησίως), υπολευκωματιναιμία, υπερχοληστερολαιμία και οίδημα. Ο βαθμός του οιδήματος είναι δυνατό να κυμαίνεται από ήπιο οίδημα σφυρών έως οίδημα ανά σάρκα με ασκίτη και πλευριτικές συλλογές. Όσο χαμηλότερη είναι η συγκέντρωση της λευκωματίνης πλάσματος, τόσο πιθανότερη είναι η εμφάνιση οιδήματος ανά σάρκα. Ένας άλλος παράγοντας που καθορίζει το μέγεθος του οιδήματος είναι η πρόσληψη Na. Τα αίτια του ΝΣ είναι ποικίλα (βλ. Κεφ. 8). Στα συστηματικά αίτια περιλαμβάνεται ο σακχαρώδης διαβήτης, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, τα φάρμακα (όπως φαινυτοΐνη, βαρέα μέταλλα, ΜΣΑΦ), τα νεοπλάσματα και η νόσος του Hodgkin, καθώς και πρωτοπαθή νεφρικά νοσήματα όπως η σπειραματονεφρίτιδα με ελάχιστες αλλοιώσεις, η μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια, η εστιακή-τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα.

A. Η παθογένεια της αύξησης του ECFV στο ΝΣ φαίνεται ότι εμφανίζει μεγαλύτερη μεταβλητότητα, σε σχέση με την παθογένεια του οιδήματος στη ΣΚΑ ή στον ασκίτη. Παραδοσιακά, η αύξηση του ECFV που συνοδεύει το ΝΣ υποστηρίζεται ότι είναι εξαρτώμενη από την υπολευκωματιναιμία και την υποπλήρωση της αρτηριακής κυκλοφορίας. Ωστόσο, πολλές παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει σε αμφισβήτηση αυτής της θεωρίας ως αιτίας της κατακράτησης Na. Κατά πρώτον, η διάμεση P_π σε υγιή άτομα είναι μεγαλύτερη από αυτήν που θεωρούνταν αρχικά. Η εξοίδηση υγρού λόγω της αύξησης του ECFV μειώνει τη διάμεση P_π, περιορίζοντας τη μεταβολή της διατριχοειδικής ΔP_π. Επίσης, στους ασθενείς που υποβάλλονται σε επιτυχημένη αγωγή για νεφροπάθεια με ελάχιστες αλλοιώσεις, συχνά, η απέκκριση Na επανέρχεται πριν την αποκατάσταση των επιπέδων λευκωματίνης στον ορό. Ακόμα, οι συγκεντρώσεις διαφόρων ογκορυθμιστικών ορμονών στην κυκλοφορία δεν είναι τόσο αυξημένες στο ΝΣ, όπως στη βαριά κίρρωση ή στη ΣΚΑ. Αυτές οι παρατηρήσεις και πολλές άλλες έχουν οδηγήσει στην υπόθεση της **πρωτοπαθούς νεφρικής κατακράτησης NaCl** (υπόθεση υπερχείλισης) για την παθογένεια του ΝΣ.

B. Αν και η πρωτοπαθής κατακράτηση NaCl από τους νεφρούς μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση οιδήματος σε πολλούς ασθενείς, ωστόσο δεν αποτελεί το μοναδικό μη

χανισμό. Σε κάποιο βαθμό συμμετέχει και η υποπλήρωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπολευκωματιναιμία μικρότερη από 2,0 g/L. Αυτό υποστηρίζεται και από την παρατήρηση ότι η κατακράτηση NaCl δεν προκαλεί οίδημα σε απουσία ή μείωση της καρδιακής παροχής ή σε συστηματική διαστολή των αρτηριών. Για παράδειγμα, η χρόνια έγχυση ALD οδηγεί στην ανάπτυξη υπέρτασης και σε διαφυγή από τη νεφρική κατακράτηση Na, απουσία οιδήματος. Επιπλέον, τα επίπεδα των αγγειοδραστικών ορμονών, αν και είναι χαμηλότερα από αυτά που συναντώνται στην κίρρωση και τη ΣΚΑ, συχνά είναι υψηλότερα από τα αναμενόμενα για το βαθμό αύξησης του ECFV. Φαίνεται, επομένως, ότι το ΝΣ ανταγακλά ένα συνδυασμό πρωτοπαθούς κατακράτησης NaCl και/ή σχετικής υποπλήρωσης των αρτηριών. Η υπεροχή του ενός ή του άλλου μηχανισμού μπορεί να διαπιστωθεί σε ΝΣ προκαλούμενο από διαφορετικά αίτια. Γενικά, ο φυσιολογικός ή σχεδόν φυσιολογικός GFR συσχετίζεται με υπογκαιμικό, αγγειοσυσπαστικό ΝΣ, ενώ η μείωση του GFR, η πρωτοπαθής νεφρική κατακράτηση Na και οι ενδείξεις αυξημένου όγκου (όπως μειωμένη δραστικότητα ρενίνης πλάσματος) αποτελούν χαρακτηριστικά του υπερογκαιμικού ΝΣ.

Γ. **Αντιμετώπιση.** Ο αρχικός στόχος της θεραπείας πρέπει να είναι η αντιμετώπιση των αναστρέψιμων, συστηματικών αιτιών του ΝΣ, όπως του λύκου ή φαρμάκων (φαινυτοΐνης, ΜΣΑΦ). Η θεραπεία των πρωτοπαθών νεφρικών αιτιών ΝΣ περιγράφεται στο Κεφ. 8.

Η αντιμετώπιση του οιδήματος του ΝΣ περιλαμβάνει **περιορισμό της πρόσληψης Na και χορήγηση διουρητικών.** Επειδή η υποπλήρωση των ασθενών αυτών μπορεί να μην είναι τόσο έκδηλη όσο στην κίρρωση ή τη ΣΚΑ, η θεραπεία με διουρητικά, συνήθως, γίνεται καλά ανεκτή. Σε γενικές γραμμές ως αρχική θεραπεία χρησιμοποιούνται διουρητικά της αγκύλης και ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών. Ορισμένοι ασθενείς είναι δυνατό να εμφανίζουν σχετική αντίσταση στα διουρητικά αυτά. Παρά το γεγονός ότι η υπολευκωματιναιμία αυξάνει τον όγκο κατανομής των διουρητικών και η διηθούμενη λευκωματίνη συνδέεται με τα διουρητικά εντός του σωληναριακού αυλού, οι παράγοντες αυτοί δε φαίνεται να αποτελούν καθοριστικά αίτια της αντίστασης στα διουρητικά. Αντίθετα, η αντίσταση αυτή ενδεχομένως αντανακλά το συνδυασμό του μειωμένου GFR και της έντονης κατακράτησης NaCl από τους νεφρούς. Σε μειωμένο GFR, τα ενδογενή οργανικά ανιόντα παρεμβάλλονται στην έκκριση των διουρητικών στο σωληναριακό αυλό, δηλ. στη θέση στην οποία θα δράσουν για την αναστολή της μεταφοράς NaCl. Κατά συνέπεια, συχνά απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις διουρητικών της αγκύλης για την επίτευξη νατριούρησης.

Η χορήγηση λευκωματίνης σε ασθενείς με ΝΣ είναι οικονομικά ασύμφορη, ενώ μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα. Σύμφωνα με μία αναφορά, ωστόσο, ο συνδυασμός λευκωματίνης με διουρητικό της αγκύλης (6,25 g λευκωματίνης ανά 40 mg φουροσεμίδης) μπορεί να επάγει τη διούρηση σε ασθενείς με βαριά υπολευκωματιναιμία. Πρόσφατα, μία διπλή-τυφλή, συγκριτική μελέτη σε εννέα ασθενείς με ΝΣ συνέκρινε την επίδραση της χορήγησης: (α) 60 mg φουροσεμίδης IV, (β) 60 mg φουροσεμίδης IV και 200 mL διαλύματος λευκωματίνης 20%, και (γ) μόνο 200 mL λευκωματίνης. Η συγχορήγηση φουροσεμίδης και λευκωματίνης ήταν σημαντικά πιο δραστική από τη χορήγηση μόνο λευκωματίνης ή μόνο φουροσεμίδης. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι, αν και η προσθήκη του διαλύματος λευκωματίνης πράγματι αύξησε τη νατριούρηση, το όφελος ήταν συγκριτικά μικρό.

Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ, Ή ΥΠΕΡΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Robert W. Schrier, Tomas Berl

2

Ρύθμιση του νατρίου και της ωσμωτικότητας του ορού. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η συγκέντρωση του νατρίου ([Na]) στο πλάσμα διατηρείται σε πολύ στενό εύρος, μεταξύ 138-142 mEq/L, παρά τις τεράστιες διακυμάνσεις στην πρόσληψη νερού (H_2O). Με δεδομένο ότι το Na αποτελεί το κύριο κατιόν του εξωκυττάριου υγρού (extracellular fluid, ECF), η τιμή του αντανακλά την εξίσου αυστηρή ρύθμιση της ωσμωτικότητάς του, σε εύρος 280-290 mOsm/kg. Επομένως, η ωσμωτικότητα του πλάσματος ($P_{\Omega\Pi}$) μπορεί να υπολογιστεί από την ακόλουθη εξίσωση:

$$P_{\Omega\Pi} = 2[Na^+] + \frac{BUN\ (mg/dL)}{2,8} + \frac{gl\ (mg/dL)}{18},$$

όπου BUN: Άζωτο ουρίας ορού (blood urea nitrogen), gl: Γλυκόζη.

Η [Na] και η $P_{\Omega\Pi}$ διατηρούνται σε αυτά τα στενά πλαίσια μέσω της δράσης της αργινίνης-βασοπρεσίνης (arginine vasopressine, AVP), ή αντιδιουρητικής ορμόνης (antidiuretic hormone, ADH), σε έναν ιδιαίτερα ευαίσθητο ωσμωυποδοχέα, ο οποίος ρυθμίζει την έκκρισή της. Η ADH καθορίζει την απέκκριση του H_2O, καθώς σε απουσία της παράγονται αραιά ούρα, ενώ σε παρουσία της τα ούρα συμπυκνώνονται. Σε παθολογικές καταστάσεις, στις οποίες η πρόσληψη H_2O υπερβαίνει την ικανότητα των νεφρών να αραιώνουν τα ούρα, προκαλείται υπονατριαιμία. Αντίστροφα, όταν συνυπάρχει διαταραχή της συμπύκνωσης των ούρων και ανεπαρκής πρόσληψη H_2O, εκδηλώνεται υπερνατριαιμία.

Υπονατριαιμία. Ορίζεται ως [Na] πλάσματος <135 mEq/L και αποτελεί αρκετά συχνή διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Υποστηρίζεται ότι ποσοστό περίπου 10-15% των νοσοκομειακών ασθενών εκδηλώνουν υπονατριαιμία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Σε περιπατητικούς, εξωτερικούς ασθενείς, η συχνότητά της είναι πολύ μικρότερη και συνήθως συσχετίζεται με χρόνια νοσήματα.

I. ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥ. Στις περισσότερες κλινικές καταστάσεις, η μείωση των επιπέδων Na ορού υποδηλώνει μείωση της $P_{\Omega\Pi}$. Ωστόσο, δεν πρέπει να παραβλέπονται και οι περιπτώσεις, στις οποίες μία φυσιολογική ή χαμηλή τιμή Na δεν αντιστοιχεί σε φυσιολογική ή χαμηλή $P_{\Omega\Pi}$. Για παράδειγμα, η παρουσία στο ECF ωσμωτικά δραστικών μορίων, τα οποία δεν εισέρχονται άμεσα στα κύτταρα, όπως η gl, η μαννιτόλη ή η γλυκίνη, προκαλεί μετακίνηση H_2O από το εσωτερικό των κυττάρων προς το ECF, με αποτέλεσμα την αφυδάτωσή τους και τη μείωση των επιπέδων Na ορού. Αυτή η *υπονατριαιμία λόγω μετατόπισης* δεν αντανακλά τη μεταβολή του ολικού H_2O στον οργανισμό, αλλά τη μετακίνησή του μεταξύ των δύο διαμερισμάτων.

Στην υπεργλυκαιμία, για κάθε αύξηση της gl αίματος κατά 100 mg/dL παρατηρείται πτώση της τιμής Na κατά 1,6 mEq/L, λόγω της εξόδου H_2O από τα κύτταρα προς το ECF. Για παράδειγμα, όταν σε έναν ασθενή με αρρύθμιστο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) αυξηθεί η

gl από 200 mg/dL σε 1.200 mg/dL, το Na πλάσματος αναμένεται να μειωθεί από 140 mEq/L σε 124 mEq/L (1,6 mEq/L × 10 = 16 mEq), χωρίς να έχουν μεταβληθεί το ολικό H_2O και οι ηλεκτρολύτες. Αντίστροφα, η μείωση της gl αίματος από 1.200 mg/dL σε 200 mg/dL με χορήγηση ινσουλίνης προκαλεί αντίστοιχη ωσμωτική μετατόπιση H_2O από το ECF προς το εσωτερικό των κυττάρων, καθώς και αποκατάσταση των επιπέδων Na στα 140 mEq/L, χωρίς μεταβολές του ολικού H_2O και των ηλεκτρολυτών.

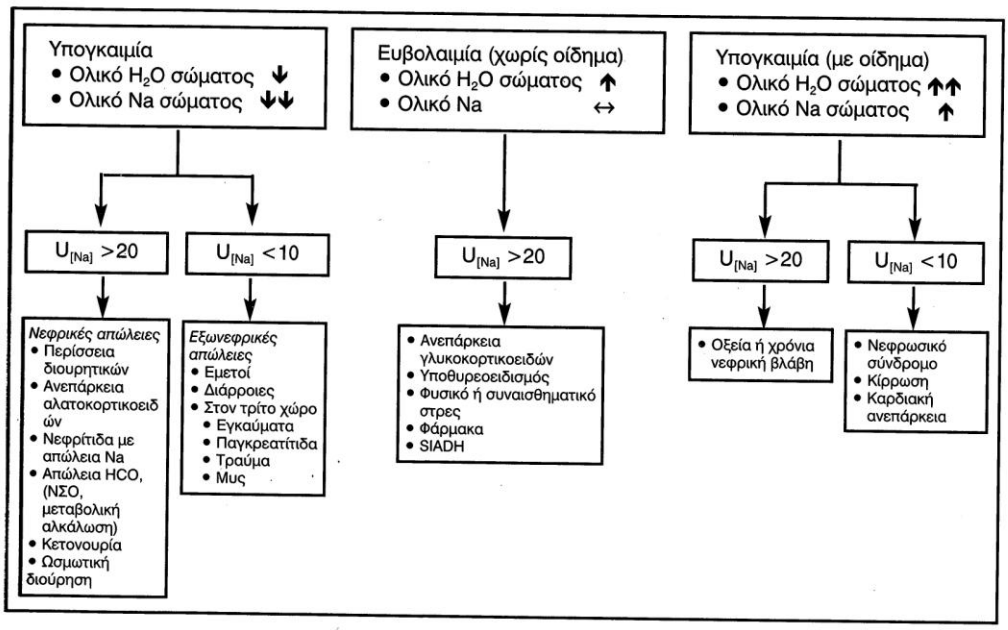
Η υπονατριαιμία δεν συνοδεύεται πάντα από μεταβολή της $P_{\Omega\Pi}$ και οι περιπτώσεις αυτές αναφέρονται ως *ψευδοϋπονατριαιμία*. Η ψευδοϋπονατριαιμία παρατηρείται όταν αυξάνεται σημαντικά η στερεά φάση του πλάσματος, η οποία αποτελείται κυρίως από λιπίδια και πρωτεΐνες (συνήθως κατά 6-8%), όπως συμβαίνει στη βαριά υπερτριγλυκεριδαιμία και στις παραπρωτεϊναιμίες. Αυτή η ψευδώς χαμηλή συγκέντρωση οφείλεται στον προσδιορισμό του Na με φλογοφωτομετρία στο ολικό πλάσμα και όχι μόνο στην υγρή φάση. Εκτιμάται ότι η αύξηση των λιπιδίων πλάσματος κατά 4,6 g/L ή των πρωτεϊνών σε 10 g/dL συνεπάγεται μείωση του Na ορού κατά 1 mEq/L. Το πρόβλημα αυτό δεν παρατηρείται με την ιοντική μέθοδο προσδιορισμού του Na στην υγρή φάση του ορού.

II. **ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΥΠΩΣΜΩΤΙΚΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ.** Μετά τον αποκλεισμό της ψευδοϋπονατριαιμίας ή της περίσσειας ωσμωτικά δραστικών ουσιών στο ECF, η πρώτη διαγνωστική προσέγγιση της υπονατριαιμίας είναι η αξιολόγηση της κατάστασης όγκου του ασθενή.

Όπως προαναφέρθηκε, το Na αποτελεί το κυριότερο κατιόν του ECF και, μαζί με τα συνοδά ανιόντα του, καθορίζει την ωσμωτικότητα και τον όγκο του εξωκυττάριου διαμερίσματος. Κατά συνέπεια, ο εξωκυττάριος όγκος υγρών (extracellular flow volume, ECFV) αποτελεί τον ιδανικότερο δείκτη της ολικής ποσότητας ανταλλάξιμου Na. Μετά από την προσεκτική κλινική εξέταση του ασθενή και την εκτίμηση του ECFV, η υπονατριαιμία μπορεί να ταξινομηθεί σε μία από τις ακόλουθες τρεις κατηγορίες: (α) υπονατριαιμία με περίσσεια ολικού Na, (β) υπονατριαιμία με έλλειμμα ολικού Na, και (γ) υπονατριαιμία με φυσιολογικό ολικό Na. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με οίδημα συνήθως ταξινομείται στην πρώτη κατηγορία της υπονατριαιμίας με περίσσεια ολικού Na. Ο ασθενής με υπονατριαιμία και έλλειμμα ολικού Na εμφανίζει σύμπτωση των σφαγίτιδων, μειωμένη σπαργή δέρματος, ξηρότητα βλεννογόνων και ορθοστατική υπόταση με ταχυκαρδία. Ένας ασθενής που δεν εμφανίζει κανένα από τα παραπάνω χαρακτηριστικά θεωρείται ότι έχει υπονατριαιμία με φυσιολογικό ολικό Na (Εικ. 2-1).

A. Στον ασθενή με **υπερογκαιμία (με οίδημα) και υπονατριαιμία**, τόσο το ολικό Na όσο και το ολικό H_2O του οργανισμού είναι αυξημένα, αλλά η αύξηση του H_2O είναι μεγαλύτερη. Οι ασθενείς αυτοί πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ), ή χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Η δευτεροπαθής υπονατριαιμία λόγω καρδιακής ή ηπατικής νόσου συνεπάγεται προχωρημένη νόσο και γίνεται άμεσα αντιληπτή με την κλινική εξέταση. Εφόσον δεν χορηγούνται διουρητικά, το Na ούρων αναμένεται να είναι σχετικά χαμηλό ([Na] <10 mEq/L), λόγω της υπέρμετρης επαναρρόφησής του στο ουροφόρο σωληνάριο. Εξαίρεση αποτελεί η οξεία ή χρόνια νεφρική βλάβη, στην οποία τα επίπεδα Na ούρων είναι υψηλότερα ([Na] >20 mEq/L), λόγω της σωληναριακής δυσλειτουργίας.

B. Στον ασθενή με **υπογκαιμική υπονατριαιμία**, τα πιθανά αίτια είναι τελείως διαφορετικά. Το Na ούρων έχει και εδώ διαγνωστική αξία. Συγκεκριμένα, αν τα επίπεδα Na στα ούρα είναι χαμηλά (<10 mEq/L), τότε κατακρατείται Na από τους υγιείς νεφρούς ως



Εικόνα 2-1. Διαγνωστική προσέγγιση της υπονατριαιμίας. (↑, Αυξημένο· ↑↑, Πολύ αυξημένο· ↓, Μειωμένο· ↓↓, Πολύ μειωμένο· ↔, Αμετάβλητο· $U_{[Na]}$, Συγκέντρωση Na ούρων σε mEq/L· HCO_3^-, Διττανθρακικά· SIADH, Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης).

απάντηση στη μείωση του ECFV. Αντίστροφα, αν η [Na] ούρων είναι μεγαλύτερη από 20 mEq/L, οι νεφροί αδυνατούν να ανταποκριθούν κατάλληλα στη μείωση του ECFV. Στην περίπτωση αυτή, η πιθανότερη προέλευση της υπονατριαιμίας είναι οι νεφρικές απώλειες Na και H_2O.

1. Όταν υπάρχει υπογκαιμία και υπονατριαιμία με **[Na] ούρων <10 mEq/L**, πρέπει να αναζητηθούν πιθανές απώλειες Na και H_2O από το γαστρεντερικό σύστημα (στον τρίτο χώρο). Μία εμφανής αιτία είναι η ύπαρξη εμέτων, διάρροιας ή και των δύο στο ιστορικό του ασθενή. Σε απουσία ιστορικού απώλειας υγρών από το γαστρεντερικό, πρέπει να αναζητηθούν άλλα αίτια. Ενδέχεται να υπάρχει σημαντική απώλεια ECF στην περιτοναϊκή κοιλότητα λόγω περιτονίτιδας ή παγκρεατίτιδας, ή στον εντερικό αυλό σε περίπτωση ειλεού ή ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας. Η κατάχρηση καθαρτικών μπορεί να εκδηλωθεί ως μείωση του ECFV χωρίς ιστορικό γαστρεντερικών απωλειών. Στην περίπτωση αυτή, η διάγνωση τεκμηριώνεται από την παρουσία υποκαλιαιμικής μεταβολικής οξέωσης και την ανεύρεση φαινολφθαλεΐνης στα ούρα. Άλλα διαγνωστικά σημεία είναι η απώλεια των κολικών κυψελών σε βαριούχο υποκλυσμό και η μελάγχρωση του παχέος εντέρου στην ενδοσκόπηση. Επίσης, εγκαύματα ή μυικοί τραυματισμοί μπορούν να οδηγήσουν σε υπογκαιμία και υπονατριαιμία, λόγω σημαντικής απώλειας H_2O και ηλεκτρολυτών από το δέρμα ή τους μύες.
2. Όταν υπάρχει υπογκαιμία και υπονατριαιμία με **[Na] ούρων >20 mEq/L**, αυτή οφείλεται σε νεφρικές απώλειες και πρέπει να διερευνηθούν όλα τα πιθανά αίτια.
   a. Η συχνότερη αιτία είναι η **αυξημένη χρήση διουρητικών**. Από αυτά, για τη μεγαλύτερη απώλεια ευθύνονται τα θειαζιδικά διουρητικά τα οποία, σε αντίθεση