



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Wojciech Załuska^{1,2}, Stanisław Dzimira²¹Katedra i Klinika Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Oddział Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego²Stacja Dializ Diaverum Polska w Sanoku

Przewodnienie — patofizjologia i klinika

Hypervolemia — pathophysiology and clinical manifestation

ABSTRACT

Water is the most common compound of homeostasis in humans with principle role in regulation of optimal volume in water compartments (mostly intracellular) and osmotic pressure. Traditionally, fluid overload was thought to be mainly the result of either increased intake of fluid and salt or non-adherence in patients with congestive heart failure. Fluid depletion may results in isotonic, hypertonic, and hypotonic hypervolemia. Diuretics reduce the signs of fluid overload, but their effectiveness can be reduced by excess salt intake.

An extracorporeal therapies (ultrafiltration) for sodium and water removal may safely improve both congestive symptoms and hemodynamics in patients with heart failure. Continuous renal replacement therapy, including continuous veno-venous ultrafiltration; CVVU, and slow continuous ultrafiltra-

tion; SCUF provides optimal water balance treatment modality in cardiac unstable patients with AKI and CKD.

The relative objective markers to define volume excess include clinical examination, chest X-ray examination, echocardiographic assessment, ultrasound assessment of inferior vena cava collapsibility, computer tomography, magnetic resonance technique, dual-energy X-ray absorptiometry, and relative plasma volume monitoring (in dialysis population).

The electrical bioimpedance technique, which is characterized by repeatability, precision of measurement, and non-invasiveness, proved to be useful method for the evaluation of body water volume of patients suffering from chronic and acute kidney disease, and congestive heart failure.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 1, 68–72

Key words: hypervolemia, osmosis, ultrafiltration, bioimpedance

DYSTRYBUCJA WODY W ORGANIZMIE LUDZKIM. ROLA WODY W HEMOSTAZIE PŁYNÓW USTROJOWYCH

Woda jest integralnym składnikiem każdego organizmu żywego. Jej zawartość w ustroju jest zmienna i zależy przede wszystkim od płci oraz wieku. U mężczyzn stanowi około 60% masy ciała, u kobiet około 54% masy ciała, a u dzieci około 70% masy ciała. Woda jest zgromadzona w przestrzeni śródkomórkowej (ok. 40% masy ciała) oraz zewnątrzkomórkowej (20% masy ciała). Na przestrzeń wodną pozakomórkową składają się: przestrzeń śródnaczyniowa (ok. 5% masy ciała), przestrzeń pozanaczyniowa, zwana inaczej przestrzenią śródmiąższową (ok. 15% masy ciała), oraz tak zwana przestrzeń trzecia (poniżej 2–3% masy

ciała), na którą składają się płyny ustrojowe (w worku osierdziowym, jamach opłucnej, drogach moczowych, żółciowych, trzustkowych, świetle jelit), płyn mózgowo-rdzeniowy oraz płyn w komórkach oka.

Woda jest integralnym składnikiem utrzymania homeostazy wewnątrzustrojowej, głównie poprzez utrzymanie optymalnych objętości przestrzeni płynowych (głównie przestrzeni wewnątrznaczyniowej), oraz stałości efektywnego ciśnienia osmotycznego (izotonii). Tętniczy obszar naczyniowy (wysokociśnieniowy) stanowi 15% wielkości całkowitej przestrzeni płynowych. Wielkość tętniczego obszaru naczyniowego jest określana poprzez wielkość frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego oraz oporu obwodowego naczyń krwionośnych, stanowiących podstawowe determinanty ciśnienia

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Wojciech T. Załuska
Katedra i Klinika Nefrologii
Uniwersytetu Medycznego
ul. Jaczewskiego 8, Lublin 20–954
tel. (81) 724 45 37, faks (81) 724 45 37
e-mail: wtzaluska2@poczta.onet.pl

tętniczego krwi. Regulacja efektywnej wielkości objętości krwi krążącej odbywa się z udziałem wolumoreceptorów i baroreceptorów zlokalizowanych w zatoce szyjnej, łuku aorty, lewej komorze serca oraz w nerkach, w aparacie przykłębkowym. Pozostałą dominującą część przestrzeni płynowych stanowi obszar niskociśnieniowy.

Optymalna zawartość wody w ustroju jest uzależniona od takich czynników, jak:

- podaż płynowa (soli oraz wody) w diecie, stopień jej eliminacji przez nerki;
- wielkość utraty wody pozanerkowej, wielkość produkcji wody endogennej (woda oksydacyjna powstała w wyniku przemiany węglowodanów, tłuszczów i białek);
- wielkości wytwarzania hormonu antydiuretycznego w zależności od osmolalności osocza oraz innych modulatorów hormonalnych, takich jak: aldosteron, czynniki natiuretyczne, kininy, prostaglandyny [1].

Wielkość wolemii (całkowitej objętości wody) w przestrzeni zewnątrzkomórkowej (ECW) jest zdeterminowana wielkością podaży sodu i bilansu wodnego. Wpływa ona na objętość krwi krążącej, determinującej wielkości ciśnienia systemowego, i w konsekwencji wpływa na objętość frakcji wyrzutowej serca zależnej od wielkości powrotu żylnego.

ZJAWISKO PRZEWODNIENIA, PATOFIZJOLOGIA I ZNACZENIE KLINICZNE

Woda, w uproszczonym ujęciu, jest to substancja, która w nadmiarze gromadząc się w przestrzeni śródnaczyniowej oraz śródmiąższowej, powoduje bardzo groźne następstwa w postaci obrzęku tkanek obwodowych i płuc, nadciśnienia tętniczego, i musi być usuwana w celu zapewnienia normowolemii. Na skutek wzrostu objętości płynu wewnątrznaczyniowego dochodzi do nasilenia nerkowego wydalania sodu i wody. Nadmierne gromadzenie się wody w przestrzeni pozakomórkowej (zewnątrzkomórkowej) może mieć charakter izotoniczny, hipertoniczny oraz hipotoniczny.

Przewodnienie izotoniczne charakteryzuje się wzrostem objętości przestrzeni wodnej zewnątrzkomórkowej na skutek zwiększenia zawartości izotonicznego roztworu chlorku sodu. W tej odmianie przewodnienia efektywna molalność osocza jest zbliżona do molalności płynu w przestrzeni wewnątrzkomórkowej. Do przyczyn przewodnienia izotonicznego zalicza się: nadmierną podaż izotonicznego roztworu chlorku sodu lub innego płynu izo-

tonicznego o składzie zbliżonym do płynu pozakomórkowego pozanaczyniowego u chorych z upośledzoną czynnością nerek, choroby serca (niewydolność sercowo-naczyniowa), choroby wątroby, zaburzenia hormonalne (zespół Cushinga), leczenie glukokortykosteroidami.

Przewodnienie hipertoniczne charakteryzuje się wzrostem osmolalności płynu pozakomórkowego, wzrostem objętości przestrzeni wodnej zewnątrzkomórkowej i zmniejszeniem objętości przestrzeni wodnej wewnątrzkomórkowej (odwodnieniem komórkowym). Do najczęstszych przyczyn powstania przewodnienia hipertonicznego zalicza się: nadmierną podaż roztworów hipertonicznych (chlorek sodu) drogą pozajelitową, upośledzenie wydalniczej funkcji nerek w przebiegu postępującej przewlekłej choroby nerek lub ostrej niewydolności nerek, nadmierne wydzielanie hormonu antydiuretycznego (stan po rozległych zabiegach operacyjnych), wzmożone wydzielanie glukokortykoidów i mineralokortykoidów (wstrząs, nadczynność kory nadnerczy) [1].

Przewodnienie hipotoniczne jest to zespół objawów klinicznych spowodowanych nadmierną retencją wolnej wody. Efekt ten może być skutkiem nadmiernej podaży płynów pozbawionych elektrolitów lub ubogoelektrolitowych (glukoza). Do przewodnienia hipotonicznego dochodzi u pacjentów z upośledzoną czynnością wydalania wody przez nerki lub u chorych z nadmiernym nieadekwatnym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (ADH, *antidiuretic hormone*) [zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*). Do przewodnienia hipotonicznego może dochodzić w przebiegu porfirii, urazów czaszki, stanów zapalnych mózgu i płuc (gruźlica i aspergiloza płuc) oraz u chorych przyjmujących takie leki, jak: pochodne sulfonilomocznika, karbamazepin (amizepin), amitriptylina, tioridazyna, leki moczopędne, cyklofosfamid, winkrystyna. W niektórych nowotworach złośliwych (rak owisanokomórkowy oskrzeli, rak dwunastnicy i trzustki, grasiczak) dochodzi do produkcji substancji ADH-podobnych i rozwoju przewodnienia hipertonicznego w przebiegu paraendokrynopatii. Zawartość sodu ogólnoustrojowego jest prawidłowa, podwyższona lub czasem nieznacznie obniżona. Przewodnienie hipotoniczne przebiega ze wzrostem objętości przestrzeni wewnątrzkomórkowej i zewnątrzkomórkowej [2].

Przewodnienie jest dominującym objawem zastoinowej niewydolności krążenia w następstwie nerkowej akumulacji sodu i wody prowa-

▶▶Przewodnienie izotoniczne charakteryzuje się wzrostem objętości przestrzeni wodnej zewnątrzkomórkowej na skutek zwiększenia zawartości izotonicznego roztworu chlorku sodu◀◀

▶▶Przewodnienie hipertoniczne charakteryzuje się wzrostem osmolalności płynu pozakomórkowego, wzrostem objętości przestrzeni wodnej zewnątrzkomórkowej i zmniejszeniem objętości przestrzeni wodnej wewnątrzkomórkowej◀◀

▶▶Przewodnienie hipotoniczne jest to zespół objawów klinicznych spowodowanych nadmierną retencją wolnej wody◀◀

dążącej do wzrostu objętości płynu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Kompensacyjna aktywacja układu współczulnego prowadzi do wzrostu reabsorpcji sodu w cewkach proksymalnych oraz aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (angiotensyna II nasila wchłanianie zwrotne sodu w cewce proksymalnej oraz zwiększa stężenie aldosteronu i wazopresyny).

Wydzielanie wazopresyny niezależne od wielkości osmolalności krwi, stymulowane przez układ współczulny oraz angiotensynę II, prowadzi do dalszego zatrzymywania wody w ustroju. Pobudzenie ośrodka pragnienia w centralnym układzie nerwowym pod wpływem wazopresyny i angiotensyny II jest kolejnym czynnikiem nasilającym retencję wody, nieproporcjonalnie do zawartości sodu, z następującą hiponatremią [3].

W stadium 5. rozwoju przewlekłej choroby nerek narastające przewodnienie (głównie hipertoniczne) stanowi bezpośrednie zagrożenie życia pacjentów z powodu nasilenia objawów związanych z krytycznym nasileniem objawów zastoinowej niewydolności serca, obrzękiem płuc oraz pojawieniem się opornego na leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego.

W leczeniu farmakologicznym przewodnienia lekami z wyboru są diuretyki pętlowe. W przypadku oporności na diuretyki pętlowe, szczególnie w grupie pacjentów z rozpoznaniem zastoinowej niewydolności krążenia, jest zalecane stosowanie powtarzalnej ultrafiltracji wewnątrzustrojowej [4]. W badaniu UNLOAD w grupie pacjentów z rozpoznaniem ostrej niewydolności krążenia, u których stosowano ultrafiltrację maszynowo, stwierdzono istotnie wyższy ubytek masy ciała oraz zmniejszenie całkowitej zawartości sodu w porównaniu z grupą pacjentów leczonych diuretykami pętlowymi. Ponadto wykazano zmniejszenie częstości hospitalizacji pacjentów leczonych maszynową ultrafiltracją [5]. U pacjentów z rozpoznaniem ostrego uszkodzenia nerek z niewydolnością krążenia w III–IV klasie według NYHA (niestabilni hemodynamicznie) zaleca się zastosowanie ciągłych technik dializacyjnych, takich jak ciągła żylna-żylna ultrafiltracja (CVVU, *continuous veno-venous ultrafiltration*) czy powolna ciągła ultrafiltracja (SCUF, *slow continuous ultrafiltration*) [6]. W grupie pacjentów z rozpoznaniem zespołu sercowo-nerkowego (typ II), z objawami krytycznego przewodnienia, u których stwierdzono brak efektu leczenia farmakologicznego, rekomendowaną metodą leczenia jest dializa otrzewnowa [7].

KLINICZNE I MIERZALNE METODY STOSOWANE W CELU OCENY WIELKOŚCI PRZEWODNIENIA

Przewodnienie hipertoniczne występujące najczęściej w przebiegu upośledzonej funkcji wydalniczej nerek objawia się w przebiegu klinicznym manifestacją objawów niewydolności krążenia w postaci: obrzęków obwodowych, wzrostu ciśnienia żylnego (nadmierne wypełnienie żył szyjnych), obrzęku płuc (duszność spoczynkowa, przyśpieszenie i pogłębienie oddechu) lub wzrostu (nieznacznego lub istotnego) ciśnienia tętniczego. Pozostałe objawy, mogące wystąpić w przebiegu przewodnienia hipertonicznego, to zacerwienie skóry, wzrost temperatury ciała, wzmożenie odruchów ścięgnistych oraz wzmożone pragnienie.

Ponadto u pacjentów mogą wystąpić: niepokój, zaburzenia świadomości, nadmierna senność, a nawet śpiączka. W stadium schyłkowej niewydolności nerek, w tym u pacjentów leczonych dializami, bardzo istotnym parametrem klinicznym wskazującym na optymalny stan nawodnienia jest ocena tak zwanej „wagi oczekiwanej”, która jest definiowana jako najniższa waga, jaką pacjent może uzyskać po hemodializie bez istotnych powikłań w czasie dializy, bez objawów hipotonii śróddializacyjnej oraz symptomów klinicznych hipo- lub hiperwolemii. Według Wizemanna, „waga oczekiwana” jest określana jako najniższa waga, jaką pacjent toleruje bez żadnych objawów w trakcie dializy czy też hipotonii na końcu sesji dializacyjnej. Ważnymi parametrami w ocenie przewodnienia tej grupy pacjentów, pomocnymi w ocenie wagi oczekiwanej, są powtarzalna ocena wielkości przyrostu masy ciała (nie powinna być większa od 2,5 kg lub 3,5% wielkości wagi oczekiwanej) w okresie międzydializacyjnym oraz wielkość ultrafiltracji w czasie dializy [8].

Klasyczne, precyzyjne metody (określane jako złoty standard) stosowane do oceny wielkości przestrzeni wodnych to metody z zastosowaniem znakowanych izotopów, a zatem znakowanego tlenu (^{18}O) lub tlenu deuterium ($^2\text{H}_2\text{O}$) dla oceny wielkości całkowitej wody ustroju oraz izotopu $^{35}\text{SO}_4$ dla oceny ECW. Techniki izotopowe mają ograniczone zastosowanie w codziennej praktyce ze względu na inwazyjność. Do innych technik mierzalnych stosowanych w ocenie hiperwolemii zalicza się dynamiczny pomiar wielkości żyły próżnej dolnej za pomocą ultrasonografii w okresie przed zabiegiem dializy i po jego wykonaniu lub monitorowanie zmian objętości osocza w czasie dializy za pomocą ciągłego po-

►► W leczeniu farmakologicznym przewodnienia lekami z wyboru są diuretyki pętlowe ◀◀

►► Według Wizemanna, „waga oczekiwana” jest określana jako najniższa waga, jaką pacjent toleruje bez żadnych objawów w trakcie dializy czy też hipotonii na końcu sesji dializacyjnej ◀◀

miaru wielkości hematokrytu. Zastosowanie tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego do ilościowej oceny stanu nawodnienia tkanki płucnej wydaje się niezwykle interesujące, ale ograniczone wysokimi kosztami pomiarów. Nie znalazły praktycznego zastosowania metody związane z oznaczeniem biochemicznych markerów stanu nawodnienia, takich jak: N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), przedścionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*), neuropeptyd Y czy adrenomodulina [9]. Interesujące jest zastosowanie metody absorpcjometrii (DEXA, *dual energy x-ray absorptiometry*). Klasyką i rutynową metodą jest rentgenogram klatki piersiowej z oceną szerokości naczyń [10].

Metoda bioimpedancji elektrycznej oparta na pomiarze oporu elektrycznego stawianego przez tkanki przepływającemu prądowi zmiennemu o spektrum częstotliwości 5–500 kHz umożliwia dokładne oszacowanie komórkowej masy ciała (BCM, *body cell mass*), ilości masy beztłuszczowej (LTM, *lean body mass*), tkanki tłuszczowej (AT, *adipose tissue*), zawartości całkowitej wody w całym organizmie (TBW, *total body water*) oraz wielkości przestrzeni zewnątrzkomórkowej (ECW, *extracellular water*) i wewnątrzkomórkowej (ICW, *intracellular water*). Metoda została poddana bardzo precyzyjnej walidacji w stosunku do złotych standardów, takich jak: tlenek deuterium, jodek bromu, absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DEXA, *dual-emission X-ray absorptiometry*), (TBP, *total body potassium*), pletysmografia

oznaczania przestrzeni wodnych w modelu wieloprzeczołowym w podaniu wykonanym u ponad 500 osób zdrowych i pacjentów dializowanych, a współczynnik R^2 w tych badaniach wahał się w granicach 0,76–0,90 [11].

Do oceny stanu przewodnienia w proponowanej metodzie służy ocena wielkości ECV w stosunku do wartości referencyjnych w populacji zdrowych osobników (ΔOH) w odniesieniu do rekomendowanych wartości ciśnienia tętniczego (1247 osób rasy kaukaskiej, Wabel i wsp. [12]). Wartości referencyjne w grupie kontrolnej (region N) określają wielkość ΔOH od $-1,1$ L do $+1,1$ L (zakres między 10. a 90. percentylem).

Przewodnienie zostało określone, jeżeli wielkość przyrostu OH (ΔOH) wynosiła powyżej 2,5 L. Autorzy zaproponowali (na podstawie badania populacji 500 pacjentów dializowanych) określenie przedziałów modelu BCM (*body composition monitoring*) reprezentujących zależność między wielkością ΔOH a ciśnieniem tętniczym skurczowym (SBP, *systolic blood pressure*) w następujących przedziałach: I; SBP > 140 mm Hg oraz $\Delta OH > 2,5$, przedział I-II (przejściowy); SBP > 150 mm Hg oraz $\Delta OH > 1,1 < 2,5$ L, przedział II; SBP > 150 mm Hg oraz $\Delta OH \pm 1,0$ L (normowolemia), przedział III; SBP < 140 mm Hg oraz $\Delta OH \pm 1,0$ L (normowolemia), przedział IV; SBP < 140 mm Hg oraz $\Delta OH > 2,5$ L (znaczna hiperwolemia) [12]. Metoda bioimpedancji jest postulowana jako praktyczna w powtarzalnym użyciu. Jest coraz szerzej stosowana w populacji pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek o zastoinowej niewydolności krążenia [13].

STRESZCZENIE

Woda jest integralnym składnikiem utrzymania homeostazy wewnątrzustrojowej, głównie poprzez utrzymanie optymalnych objętości przestrzeni płynowych (głównie przestrzeni wewnątrznaczyniowej), oraz stałości efektywnego ciśnienia osmotycznego (izotonii). Nadmierne gromadzenie się wody w przestrzeni pozakomórkowej (zewnątrkomórkowej) może mieć charakter izotoniczny, hipertoniczny oraz hipotoniczny. Przewodnienie z jego hemodynamicznymi następstwami jest dominującym objawem zastoinowej niewydolności krążenia w następstwie nerkowej akumulacji sodu i wody prowadzącej do wzrostu objętości płynu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. W leczeniu farmakologicznym przewodnienia lekami z wyboru są diuretyki pętlowe. W przypadku oporności stosuje się metodę powtarzalnej ultrafiltracji

zewnątrustrojowej, a u pacjentów dializowanych niestabilnych są rekomendowane krążeniowe techniki ciągłe, takie jak: żyłno-żylna oraz tętniczko-żylna hemofiltracja czy powolna ciągła ultrafiltracja. Aby ocenić wielkość stanu nawodnienia, stosuje się ocenę kliniczną, badanie RTG klatki piersiowej, badanie echokardiograficzne, dynamiczną ocenę wielkości żyły próżnej dolnej (ultrasonografia), tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, absorpcjometrię (DEXA) oraz ocenę zmian całkowitej objętości osocza (u pacjentów dializowanych). Bioimpedancja elektryczna jest metodą szeroko rekomendowaną w ocenie wielkości przestrzeni wodnych u pacjentów z ostrą i przewlekłą niewydolnością krążenia oraz zastoinową niewydolnością krążenia.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 1, 68–72

Słowa kluczowe: przewodnienie, proces osmozy, ultrafiltracja, bioimpedancja

1. Kokot F., Franek E. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. W: Myśliwiec M. (red.). Choroby nerek. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 12.
2. Czekalski S. Regulacja gospodarki wodno-elektrolitowej. W: Tykarski A., Maniatus J. (red.). Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2006: 7.
3. Sinkeler S.J., Damman K., van Veldhuisen D.J. A re-appraisal of volume status and renal function impairment in chronic heart failure: combined effects of pre-renal failure and venous congestion on renal function. *Heart Fail. Rev.* 2011. DOI: 10.1007/s10741-011-9233-7.
4. Bard B.A. Should ultrafiltration be used preferentially instead of diuretics for the initial treatment of ADHF patients? *Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 499–504.
5. Constanzo M.R., Saltzberg M.T., Jessup M. i wsp. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *Card. Fail.* 2010; 16: 277–284.
6. Konopka A., Banaszewski M., Wojtkowska I. i wsp. Early implementation of continuous venovenous haemodiafiltration improves outcome in patients with heart failure complicated by acute kidney injury. *Kardiol. Pol.* 2011; 69: 891–896.
7. Wańkowicz Z., Próchnicka A., Olszowska A. i wsp. Extracorporeal versus peritoneal ultrafiltration in diuretic-resistant congestive heart failure—a review. *Med. Sci. Monit.* 2011; 17: RA271–281.
8. Wizemann V., Wabel P., Chamney P. i wsp. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 1574–1579.
9. Bednarek-Skublewska A., Załuska W., Książek A. The relationship between serum level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and nutritional status, and inflammation in chronic hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2010; 73: 14–20.
10. Załuska W. Woda jako toksyna mocznicowa? *Forum Nefrol.* 2010; 1 (3): 12–17.
11. Moissl U.M., Wabel P., Chamney P.W. i wsp. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol. Meas.* 2006; 27: 921–933.
12. Wabel P., Moissl U., Chamney P. i wsp. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 9: 2965–2971.
13. Di Somma S., De Berardinis B., Bongiovanni C. i wsp. Use of BNP and bioimpedance to drive therapy in heart failure patients. *Congest Heart Fail.* 2010; 16: S56–61.