

©Borgis

Małgorzata Olędzka-Oręziak<sup>1,2</sup>, \*Piotr A. Woźniak<sup>3-5</sup>, Kazimierz Andrzej Wardyn<sup>1</sup>

## Postępowanie diagnostyczne u pacjentów z hiponatremią i zaburzeniami psychicznymi\*\*

### Patients with hyponatraemia and mental disorders – a diagnostic approach

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki: prof. dr. hab. med. Andrzej Wardyn

<sup>2</sup>Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr. hab. med. Ryszard Gellert

<sup>3</sup>I Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr. hab. med. Jacek Wciórka

<sup>4</sup>Kliniczny Oddział Psychiatryczny, Szpital Bielański im. J. Popiełuszki, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr. hab. med. Maria Załuska

<sup>5</sup>Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr. hab. med. Wojciech Zgliczyński

#### Słowa kluczowe

hiponatremia, polidypsja, choroby psychiczne

#### Keywords

hyponatraemia, polydipsia, mental disorders

#### Konflikt interesów

##### Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

#### Adres/address:

\*Piotr A. Woźniak  
Kliniczny Oddział Psychiatryczny  
Szpital Bielański im. J. Popiełuszki  
ul. Ceglowska 80, Warszawa  
tel. +48 (22) 864-47-46  
lekpsychpwozniak@tlen.pl

#### Streszczenie

Hiponatremia, najczęstsze zaburzenie elektrolitowe u chorych hospitalizowanych (2-30%), występuje również w przebiegu zaburzeń psychicznych (6,5% przy przyjęciu, do 30% w ośrodkach długotrwałego pobytu). W tej grupie stwierdzano specyficzne przyczyny i uwarunkowania hiponatremii.

W niniejszej pracy, dedykowanej lekarzom praktykom, dokonano przeglądu przyczyn powstawania hiponatremii u chorych z zaburzeniami psychicznymi. Zaprezentowano przyczyny specyficzne dla poszczególnych rozpoznań, w tym zaburzeń schizofrenicznych, afektywnych, zaburzeń odżywiania oraz uzależnienia od alkoholu. Oddzielnie omówiono związek hiponatremii z działaniem leków psychotropowych, w tym leków antycholinergicznych, SSRI i karbamazepiny. Przedstawiono klasyfikacje hiponatremii pod względem: głębokości, czasu trwania, stanu nawodnienia oraz osmolalności surowicy i moczu. Podkreślono sytuacje zagrożenia życia (w tym zatrucie wodne) i zarysowano zasady terapii. Podsumowano aktualne wytyczne diagnostyki hiponatremii. Nacisk położono na znaczne ograniczenia współpracy w okresie zaostrożenia choroby, stwarzające konieczność adaptacji procedur diagnostycznych. Dokładnie omówiono diagnostykę polidypsji i zespołu SIADH z kwestiami specyficznymi dotyczącymi pomiaru wagi i badań laboratoryjnych. W końcowej części pracy przedstawiono propozycję algorytmu diagnostycznego i zaprezentowano skrótoowo wyniki badań własnych. W próbie 14 290 hospitalizacji psychiatrycznych hiponatremia przy przyjęciu występowała z częstością 6,5%. Przedstawiono profil prawdopodobnych przyczyn hiponatremii: nadużywanie alkoholu, przyjmowanie karbamazepiny i tiazydów oraz polidypsja z SIADH.

#### Summary

Hyponatraemia, the most often identified type of electrolyte disturbance among inpatients (2-30%) is diagnosed also in mentally ill population (6.5% on admission, up to 30% in long-time-care units). Causal mechanisms specific for this group were described.

In this review article dedicated to physicians, causal factors of hyponatraemia in mental disorders are reviewed. Specific reasons in the basic psychiatric diagnostic groups are presented focusing on schizophrenic, affective, eating disorders and alcohol dependence. Psychotropic drugs' contribution is discussed separately comprising anticholinergics, SSRIs and carbamazepine. Classifications of hyponatraemia according to its severity, duration, hydration status and urine/blood osmolality are shown. Life-threatening emergencies (incl. water intoxication) are delineated with therapeutic options. The last recommendations for diagnosis of hyponatraemia are summarized with emphasis on limited compliance during exacerbation and re-adaptation of procedures. Diagnosis of polydipsia and SIADH syndrome are discussed in detail, with many cues important in psychiatric population as weight monitoring and laboratory measures.

\*\*Praca finansowana z grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego N40406332/1991.

Diagnostic algorithm of hyponatraemia in mental disorders is proposed. In the final part, preliminary results of our retrospective cross-sectional survey in 14,290 admissions are briefly presented with 6.5% incidence of hyponatraemia on admission and its probable reasons incl. alcohol abuse, carbamazepine or thiazide treatment and polydipsic SIADH.

W praktyce klinicznej pomiary stężenia sodu w surowicy krwi stały się powszechne we wczesnych latach 50. XX wieku. Hiponatremia okazała się jednym z najczęstszych zaburzeń elektrolitowych zarówno wśród pacjentów hospitalizowanych, jak i w grupie chorych ambulatoryjnych. Częstość występowania zależy od badanej populacji chorych – wśród pacjentów hospitalizowanych występuje u 2-30%, z wyższą częstością w oddziałach intensywnej opieki (do 30%) i geriatrycznych (do 22%) (1-3).

Jak dotąd, przeprowadzono niewiele badań epidemiologicznych dotyczących częstości występowania hiponatremii u osób z zaburzeniami psychicznymi (4). Większość z nich prowadzona była w wyselekcjonowanych populacjach, najczęściej dotyczyła grupy chorych hospitalizowanych w oddziałach długotrwałego pobytu, gdzie częstość hiponatremii oceniano na 11% (5). W nowszych badaniach, w grupie 7000 hospitalizowanych w szpitalu psychiatrycznym hiponatremia występowała u 5% (6), a przy przyjęciu do szpitala w próbie 939 hospitalizacji psychiatrycznych u 6,5% (7).

W prospektywnym, sześcioletnim badaniu obserwacyjnym prowadzonym przez zespół autorów w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie na próbie 14 290 hospitalizacji z oddziałów całodobowych ostroprzyjęciowych, częstość występowania hiponatremii przy przyjęciu do szpitala wynosiła 6,5% (publikacja w przygotowaniu).

Klasyfikacji hiponatremii można dokonać zależnie od jej głębokości, czasu rozwoju objawów klinicznych, stanu nawodnienia oraz parametrów osmolalności surowicy i moczu (tab. 1). W przypadku chorych psychiatrycznych, wykonanie części badań (badanie moczu, dobowy zbiórka moczu, badania obrazowe) może być utrudnione z uwagi na brak współpracy pacjenta (zwłaszcza w przyjęciu bez zgody lub za zgodą warunkową). Dodatkowe badania mogą negatywnie obciążać chorych źle adaptujących się do warunków hospitalizacji psychiatrycznej. Z drugiej strony, identyfikacji szczególnej wymagają sytuacje, w których może dojść do zagrożenia życia chorego, tak jak w przypadku zatrucia wodnego (ang. *self-induced water intoxication* – SIWI).

Naszym celem, jako interdyscyplinarnego zespołu składającego się ze specjalistów psychiatrii, chorób wewnętrznych i nefrologii, z doświadczeniem w zakresie diagnostyki i leczenia pacjentów z zaburzeniami psychicznymi i hiponatremią, było przedstawienie propozycji zasad postępowania w hiponatremii w tej specyficznej grupie chorych, z uwzględnieniem aktualnych wytycznych (8-10), przydatnych klinicznie zarówno w warunkach opieki szpitalnej, jak i ambulatoryjnej, w tym też podstawowej opieki zdrowotnej.

W naszym podejściu chcieliśmy zaakcentować elementy diagnostyki jak najmniej obciążające i dostosowane do sytuacji chorego z zaburzeniami psychicznymi, dlatego za

Tab. 1. Klasyfikacja hiponatremii (8)

Zależnie od stężenia sodu w surowicy	
łagodna	Na 130-135 mmol/l
umiarkowana	Na 125-129 mmol/l
głęboka	Na < 125 mmol/l
Zależnie od czasu rozwoju objawów klinicznych*	
ostra	< 48 godzin
przewlekła	> 48 godzin
Klasyfikacja nasilenia objawów hiponatremii	
umiarkowanie ciężkie	nudności bez wymiotów, splątanie, ból głowy, wymioty
ciężkie	zaburzenia krążeniowo-oddechowe, nieprawidłowa i głęboka senność, drgawki, śpiączka (≤ 8 pkt w skali Glasgow)

\*W sytuacji kiedy trudno jest ocenić czas trwania objawów, traktujemy hiponatremię jako przewlekłą, chyba że dane kliniczne lub z wywiadu wskazują, że jest to hiponatremia ostra

etap początkowy postępowania diagnostycznego uznaliśmy ocenę stanu nawodnienia. Skuteczność diagnostyczna w odniesieniu do określonego pacjenta wynika często z uwzględnienia kilku współistniejących przyczyn.

## OBJAWY KLINICZNE HIPONATREMII

Szybkie zmniejszenie osmolalności surowicy prowadzi do przemieszczenia wody do komórek nerwowych i może prowadzić do rozwoju klinicznie istotnego obrzęku mózgu. Specyficzną cechą zaburzeń psychicznych są trudności w ustaleniu dynamiki czasowej rozwoju poszczególnych objawów klinicznych, niejednokrotnie nakładających się na obraz psychopatologiczny choroby podstawowej. Objawy hiponatremii we wczesnej fazie są niespecyficzne (nudności, apatia, bóle głowy, wymioty), a w kolejnych etapach rozwoju pojawiają się jakościowe, a następnie ilościowe zaburzenia świadomości (śpiączka). W ciężkich przypadkach progresja choroby kończy się zgonem, spowodowanym drgawkami lub zatrzymaniem oddychania.

Rozróżnienie pomiędzy hiponatremią ostrą i przewlekłą jest istotne w kontekście oceny powikłań leczenia. W przypadku hiponatremii trwającej powyżej 48 godzin dochodzi do uruchomienia mechanizmów adaptacyjnych, które polegają na usuwaniu z komórek sodu, potasu, chlorów oraz osmolitów organicznych. Jeśli w tym okresie w wyniku podjętego leczenia stężenie sodu wzrośnie zbyt szybko, może doprowadzić do osmotycznego zespołu demielinizacji (11).

Hiponatremia w przebiegu niewydolności serca, marskości wątroby, niedoboru mineralokortykosteroidów i/lub glikokortykosteroidów lub tiazydowych leków moczopędnych najczęściej jest przewlekłą.

Niespecyficzność hiponatremii może stanowić pułapkę diagnostyczną. U osób starszych z obniżeniem napięcia psychoruchowego i apatią rozpatrywane są najpierw inne przyczyny (jak choćby depresja lub zespół otępienny). W badaniu autorów w 15% hospitalizacji z powodu zaburzeń świadomości ich przyczyną okazała się hiponatremia, a objawy ulegały zmniejszeniu po korekcie zaburzeń elektrolitowych. Problem ten dotyczy szczególnie osób w podeszłym wieku z otępieniem (F0.x. wg ICD-10), u których częstą przyczyną hiponatremii jest stosowanie diuretyków tiazydowych. Należy podkreślić, że zaburzenia funkcji poznawczych i koordynacji ruchowej pojawiają się nawet w przypadkach łagodnej hiponatremii (12).

Stężenie sodu w surowicy poniżej 100 mmol/l jest sytuacją bezpośredniego zagrożenia życia. Jeśli spadek stężenia sodu ma charakter gwałtowny, to objawy zagrażające życiu mogą pojawić się już przy obniżeniu stężenia poniżej 120 mmol/l. W przypadku ostrej hiponatremii zmiana obrazu klinicznego i nasilenie objawów mogą nastąpić nawet w ciągu kilku godzin (13).

Innym stanem zagrożenia życia jest pojawienie się znaczących objawów neurologicznych, wówczas leczenie powinno być włączone natychmiast, bez oczekiwanie na rozpoznanie przyczyny. Autorzy najnowszych wytycznych europejskich zwracają uwagę na polidypsję jako stan mogący prowadzić do gwałtownego rozwoju hiponatremii i objawów zespołu zatrucia wodnego: okres pooperacyjny, stan po resekcji stercza, stan po endoskopowej resekcji macicy, przygotowanie do kolonoskopii, wysiłek fizyczny, niedawno rozpoczęte leczenie tiazydami, desmopresyną, terlipresyną lub wazopresyną, po podaniu cyklofosfamid *i.v.* oraz w przypadku polidypsji (8). Polidypsja prowadząca do SIWI jest najczęstszą przyczyną śmiertelności u chorych ze schizofrenią (14).

Objawy przypisywane hiponatremii mogą mieć inną przyczynę albo być skutkiem choroby pierwotnej powodującej hiponatremię. Wówczas charakterystyczna jest dysproporcja pomiędzy nasileniem objawów (znaczone) a głębokością hiponatremii (łagodna). Na etapie oceny nasilenia i czasu trwania objawów hiponatremii istotne jest określenie sytuacji klinicznej pacjenta, w której doszło do jej rozwoju. Niejednokrotnie przyczyna hiponatremii może być określona z dużym prawdopodobieństwem już na etapie wywiadu (np. prawdopodobieństwo polidypsji lub modyfikacji farmakoterapii, które mogą wpływać na stężenie sodu w surowicy).

### **PRZYCZYNY HIPONATREMII U OSÓB Z ZABURZENIAMI PSYCHICZNYMI**

U osób z zaburzeniami psychicznymi hiponatremia może być skutkiem kilku procesów, niektóre z nich wydają się być specyficzne dla danego rozpoznania psychiatrycznego. W tym kontekście można podzielić je na związane z ograniczaniem przyjmowania płynów lub nadmiernym ich wypijaniem. W przypadku polidypsji wykluczenia wymagają jej postaci wtórne.

### **Polidypsja**

Polidypsja pierwotna to przyjmowanie płynów w ilości nadmiernej (większej niż niezbędna dla zaspokojenia aktualnych potrzeb fizjologicznych ustroju), niezwiązane z innymi chorobami lub przyczynami biologicznymi. Przeciętna ilość płynów wypijana w polidypsji to 5-10 litrów dziennie, w skrajnych przypadkach ponad 20 litrów dziennie (16, 17).

Możliwość polidypsji należy brać pod uwagę szczególnie u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii (chorzy na schizofrenię to 80% osób z polidypsją, osoby z polidypsją to ok. 12% chorych na schizofrenię) (18), ale może ona występować też u pacjentów z chorobami afektywnymi, niedorozwojem intelektualnym, zespołami otępiennymi, uzależnieniem od alkoholu i padaczką. W schizofrenii polidypsja może wiązać się z wypijaniem dużych ilości płynów z powodów urojonych (np. jako metoda usunięcia z organizmu domniemanej trucizny lub szczególny sposób wpływania na ciało). U pacjentów ze schizofrenią za polidypsję pierwotną przyjmuje się wypijanie dużych ilości płynów niezwiązane z treścią urojeń. Picie wody może mieć charakter czynności kompulsywnej, istnieją też koncepcje wskazujące na narastanie objawów polidypsji równocześnie z dyskinezami późnymi lub objawami deficytowymi schizofrenii (19, 20). Szczególną formą polidypsji może być wypijanie dużych ilości płynów z zamiarem neutralizacji działania przyjmowanych leków, np. przeciwpsychotycznych. U pacjentów z zaburzeniami psychicznymi polidypsja pierwotna może towarzyszyć polidypsji wtórnej (7% przewlekłe hospitalizowanych (21)).

Problem polidypsji dotyczy szczególnie osób długotrwanie hospitalizowanych psychiatrycznie. Częstość występowania polidypsji w grupie hospitalizowanych powyżej 3 lat jest szacowana na 10-25% (21, 22), przy czym może ona być zjawiskiem przewlekłym lub epizodycznym, gdyż po usunięciu lub wyrównaniu czynników wywołujących zaburzenia elektrolitowe ulegają normalizacji w ciągu kilku dni (23). Czynniki ryzyka polidypsji pierwotnej to: schizofrenia, przewlekły przebieg choroby (czas trwania > 2 lat, liczba hospitalizacji > 10, długość hospitalizacji > 3 lata, wczesny początek < 25. r.ż.) oraz palenie tytoniu w dużych ilościach (powyżej 20 papierosów dziennie) (5). Występowanie polidypsji może wiązać się z przyjmowaniem leków antycholinergicznymi, stosowanych w schizofrenii jako środki korygujące działania niepożądane neuroleptyków. Czynnikiem wywołującym miałyby tu być uczucie suchości w jamie ustnej wynikające z działania antycholinergicznego (24).

### **Rozpoznanie psychiatryczne (wg ICD-10) a hiponatremia**

F2x (zaburzenia schizofreniczne) – hiponatremia występuje najczęściej w schizofrenii rezydualnej (do 15%), jej główną przyczyną jest polidypsja psychogenna (25), jednak może być wywołana także innymi przyczynami (głodowanie, wyniszczenie, znaczne pobudzenie wegetatywne) (26). Za szczególną przyczynę hiponatremii u chorych ze schizofrenią należy uznać utajone (często nierozpoznane) uzależnienie od alkoholu – częstość alkoholizmu

u chorych ze schizofrenią jest wysoka, szacowana na 40%. W badaniu 114 chorych ze schizofrenią lekooporną nadużywanie alkoholu stwierdzono ponad trzykrotnie częściej w podgrupie z polidypsją (72 vs 21%) (27).

Osoby z nasilonymi objawami wytwórczymi (urojenia trucicia lub hipochondryczne, niekiedy z omamami cenestetycznymi) ograniczają jedzenie i picie lub wypijają duże ilości płynów z zamiarem detoksykacji. U chorych w stanie ostrego pobudzenia psychoruchowego częściej stwierdzano nadmierną sekrecję wazopresyny i zespół SIADH (ang. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, zespół Schwartza i Barttera) (28). Ze znacznie nasilonym pobudzeniem (mimo zahamowania ruchowego) wiązane jest współwystępowanie hiponatremii i katatonii. Osoby z przewlekłym zespołem deficytowym ograniczają jedzenie i picie płynów z powodu ogólnego braku zainteresowania otoczeniem i spadku codziennej aktywności. Hiponatremia u chorych ze schizofrenią wynikać może ze stosowania leków przeciwpsychotycznych, gdyż leki o silnym potencjale antydopaminergicznym zwiększają ryzyko zespołu SIADH.

F1x (zaburzenia wtórne wobec używania substancji psychoaktywnych) – hiponatremia jest uważana za najczęściej występujące zaburzenie elektrolitowe u uzależnionych od alkoholu (29, 30), w tym z marskością wątroby (31) i zapaleniem trzustki (32). Ograniczenie przyjmowania posiłków i płynów prowadzące do wyniszczenia oraz wymioty wynikają u tych chorych bezpośrednio z działania alkoholu, ponadto, w późniejszych fazach choroby, rozwija się niewydolność wątroby lub serca. Alkoholowy zespół abstynencyjny zwiększa ryzyko hiponatremii, a jego objawy (pobudzenie, bezsenność, zaburzenia świadomości, drgawki) przypominają objawy zatrucia wodnego i mogą je maskować. Osoby nadużywające alkoholu przeważnie nie stosują żadnej farmakoterapii wraz z alkoholem, wyjątkiem są jednak benzodiazepiny stosowane zastępczo jako tzw. klin farmakologiczny i podejrzewane o zwiększenie ryzyka zespołu SIADH.

F3x (zaburzenia afektywne) – u chorych z zaburzeniami afektywnymi (rozpoznanie F3x wg ICD-10) współwystępować mogą wszystkie powyższe przyczyny hiponatremii (33). Powstrzymanie się od przyjmowania posiłków i płynów może być spowodowane zahamowaniem psychoruchowym, niepokojem, przekonaniem o nadchodzącej śmierci lub nieuleczalnej chorobie, a także stanowić formę tzw. biernego samobójstwa. Ciężkie zaburzenia elektrolitowe stwierdzane są często w przypadku samobójczego nadużycia leków psychotropowych. Leki przeciwdepresyjne I generacji (trójpierścieniowe) wywierając silne działanie antycholinergiczne, mogą prowokować do wypijania dużych ilości wody, natomiast I i II generacji (SSRI i SNRI) mogą powodować hiponatremię w mechanizmie SIADH (34-36). U chorych z objawami maniakalnymi hiponatremia stanowić może skutek znacznego pobudzenia lub picia alkoholu.

Odrębnym zagadnieniem jest wpływ stosowanych w chorobie dwubiegunowej leków stabilizujących nastrój na wahania stężenia sodu w surowicy. KARBAMAZEPINA i OKSYKARBAZEPINA, dwa leki przeciwpadaczkowe o wyso-

kiej częstotliwości (5-12%) prowokowania hiponatremii (37-40), w obecnych standardach leczenia choroby dwubiegunowej są lekami dalszego wyboru, nadal są jednak szeroko stosowane u chorych z ogniskowym uszkodzeniem mózgu (kod F0 wg ICD-10). Węglan litu zmniejsza wrażliwość kanalików dystalnych nerki na działanie wazopresyny (41). Występowanie hiponatremii w trakcie stosowania innych leków przeciwpadaczkowych (stosowanych jako stabilizatory nastroju), takich jak walproinian, lamotrygina i gabapentyna, jest przedmiotem dyskusji (42).

F5x (zaburzenia odżywiania) – u chorych z *anorexia nervosa* podstawowym objawem choroby jest celowe ograniczenie przyjmowania posiłków, może dochodzić zatem do wypijania dużych ilości wody w celu maskowania głodówek oraz prowokowania wymiotów (w tzw. typie przeczyszczającym choroby) lub rzadziej biegunek (w przypadku nadużywania środków przeczyszczających).

## POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W POLIDYPSJI

Istnieją różne kryteria diagnostyczne polidypsji. Najczęściej stosowane kryteria to 2-4 spośród następujących (14, 21):

- ciężar właściwy moczu (ang. *specific gravity of urine* – SPGU) poniżej 1,005 (w różnych pracach 1,003-1,009),
- stężenie sodu w surowicy poniżej 133 mmol/l,
- dobowa objętość wydalanego moczu powyżej 3 litrów na dobę,
- obecność objawów pośrednich towarzyszących polidypsji (patrz poniżej),
- pozytywny wynik obserwacji personelu w kierunku polidypsji,
- wahania dobowe wagi (wskaźnik NDWG, ang. *normalised diurnal weight gain*) powyżej +4% (polidypsja pewna) lub +2,5% (polidypsja prawdopodobna).

Jako najbardziej trafne badanie diagnostyczne w polidypsji uznano jednoczesny pomiar ciężaru właściwego moczu oraz dobowego przyrostu masy ciała (5, 21). Najczęściej stosowanym badaniem przesiewowym polidypsji jest pomiar ciężaru właściwego moczu (SPGU) (18). Powinien on być oceniany dwukrotnie w ciągu doby, w godzinach porannych i popołudniowych (najczęściej razem z pomiarem wagi ciała), a jeśli raz dziennie, to w godzinach popołudniowych (wyższa czułość). Pojedynczy pomiar poranny jest wystarczający dla identyfikacji większości przypadków polidypsji (43).

Niezbędnym w diagnostyce polidypsji parametrem jest znormalizowany dobowy przyrost masy ciała (NDWG), definiowany jako procentowa różnica wagi ciała pomiędzy porankiem a wieczorem i wyrażany jako odsetek pomiaru porannego (16). Wartości powyżej +4% związane są z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zatrucia wodnego i spadkiem stężenia sodu w surowicy przynajmniej o 10 mmol/l. Wartości w przedziale od +2,5 do +4% mogą wskazywać na występowanie epizodów polidypsji ze zmiennym nasileniem i traktowane są jako „nieprawidłowe graniczne”. Wartości wysokie ujemne (poniżej -1,2%) związane są z przyjmowaniem

dużych ilości płynów w godzinach nocnych (5, 21). Pomiary wagi ciała muszą być prowadzone przynajmniej dwukrotnie w ciągu dnia: w godz. 7:00-8:00 (po oddaniu moczu, przed śniadaniem) oraz 15:00-16:00, po zdjęciu obuwia, najlepiej w tym samym, lekkim ubraniu (44).

### OCENA STANU NAWODNIENIA

Gdy zebrany wywiad nie pozwala podejrzewać przyczyny hiponatremii, następnym etapem postępowania może być ocena stanu nawodnienia. Aby wykluczyć inne przyczyny i zaplanować leczenie, należy zakwalifikować chorego do jednej z trzech grup: hipowolemii, hiperwolemii lub euwolemii. W przypadkach polidypsji oraz niewydolności nerek, wątroby i serca dochodzić może do znacznego nasilenia objawów podstawowej choroby somatycznej. W przypadku chorych psychicznie pobranie badania ogólnego moczu bywa trudne, szczególnie w fazie nasilenia objawów choroby (brak współpracy), a cewnikowanie pęcherza moczowego niesie ze sobą dodatkowy stres sytuacyjny. U chorych z podejrzeniem PIP (ang. *polydipsia-hyponatremia syndrome*) wskazane jest monitorowanie stanu nawodnienia z użyciem dwukrotnego pomiaru dobowego masy ciała.

Istotna jest weryfikacja wszystkich stosowanych leków, w tym diuretyków, których przyjmowanie może być ukrywane przez pacjenta. Należy uwzględnić fakt, że kliniczna ocena stanu nawodnienia jest często trudna i suboptymalna.

Jeśli stan nawodnienia jest niejasny, według autorów ostatnich zaleceń wlew 0,9% NaCl (np. 1000 ml przez 12 h) może pomóc w rozstrzygnięciu wątpliwości. U pacjentów z hipowolemią zazwyczaj stężenie sodu w surowicy wzrośnie > 5 mmol/l, podczas gdy u pacjentów z SIADH często nie następuje poprawa lub może wystąpić pogorszenie hiponatremii. Konieczne jest, aby sprawdzić stężenie sodu w surowicy krwi po upływie 6 godzin od rozpoczęcia wlewu (10).

### ZAPRZESTANIE PODAWANIA LEKÓW MOGĄCYCH POWODOWAĆ HIPONATREMIĘ

Równocześnie z postępowaniem diagnostycznym, po potwierdzeniu hiponatremii warto rozważyć (tam, gdzie to możliwe) przerwanie stosowania leków powodujących lub nasilających hiponatremię (najczęściej: diuretyki tiazydowe, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitory pompy protonowej, inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki pętlowe) (tab. 2).

### PODSTAWOWE BADANIA LABORATORYJNE I POJĘCIE OSMOLALNOŚCI SUROWICY

Ważne jest rozważenie częstych przyczyn hiponatremii (np. hiperglikemia) oraz wykluczenie hiponatremii rzekomej, która jest artefaktem laboratoryjnym. Wstępne badania laboratoryjne powinny obejmować oznaczenie: we krwi – glikemii i osmolalności osocza, w przygodnej próbce moczu – stężenia sodu, potasu i osmolalności. Dodatkowo, wskazane są oznaczenie lipidogramu oraz ocena funkcji wątroby, tarczycy i nadnerczy (pomiar stężenia kortyzolu o 9:00 rano).

**Tab. 2.** Leki powodujące hiponatremię (15)

Przeciwdepresyjne	TCA (trójpierścieniowe p-depresyjne), SSRIs i SNRIs (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), IMAO (inhibitory MAO-A)
Przeciwpadaczkowe	karbamazepina, oksykabazepina, walproinian sodu
Przeciwpowrotne	fenotiazyny, butyrofenony (Haloperidol)
Diuretyki	tazydy, indapamid, amilorid, diuretyki pętlowe
Leki hipotensyjne	ACEI, amlodypina
Inhibitory pompy protonowej	omeprazol
Cytostatyki	winkrystyna, vinblastyna, cisplatyna, karboplatyna, cyclofosfamid <i>i.v.</i> , ifosfamid, melfalan
MDMA („ecstasy”)	

### WYKLUCZENIE HIPONATREMII RZEKOMEJ

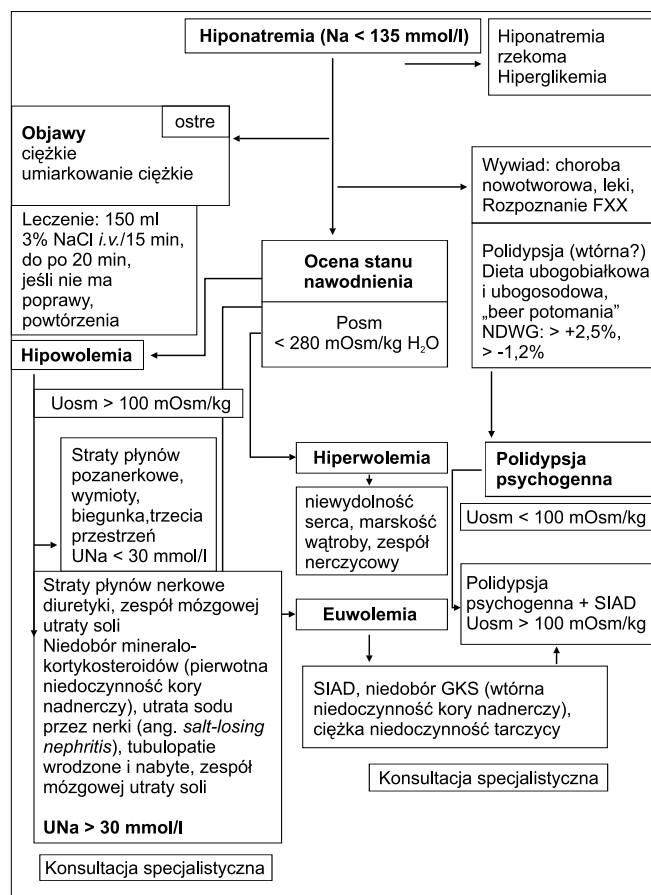
U pacjentów z hiponatremią rzekomą wartości osmolalności osocza ( $Posm = 275-290$  mOsm/kg) mierzone przy użyciu osmometru są prawidłowe. Pomiar ten nie zawsze jednak jest dostępny. Podejrzanie hiponatremii rzekomej (która jest artefaktem laboratoryjnym) powinno zaistnieć w przypadku każdej hiponatremii bezobjawowej, hiperproteinemii (szpiczak mnogi, inne gammapatie monoklonalne, podawanie immunoglobulin dożylnie) i ciężkiej hipertrójglicydemii lub hipercholesterolemii. Pomiar stężenia sodu za pomocą elektrody jonoselektywnej nie jest poprzedzony etapem rozcieńczania próbki, zatem, jeśli ta metoda nie jest dostępna w danym laboratorium, konieczne jest uprzednie oznaczenie stężenia białka całkowitego, trójglicerydów i cholesterolu (45).

### WYKLUCZENIE HIPONATREMII NIEHIPOTONICZNEJ

Podstawowym etapem diagnostycznym jest oznaczenie osmolalności osocza. Hiponatremia ze zmierzoną osmolalnością < 275 mOsm/kg zawsze oznacza hiponatremię hipotoniczną (ryc. 1). Jeśli występuje hiperglikemia, wskazane jest skorygowanie oznaczonego stężenia sodu w surowicy względem stężenia glukozy w surowicy (do oznaczonego stężenia sodu w surowicy należy dodać 2,4 mmol/l na każde 5,5 mmol/l (100 mg/dl) stężenia glukozy w surowicy ponad 5,5 mmol/l (100 mg/dl)). Zmierzona osmolalność surowicy < 275 mOsm/kg  $H_2O$  zawsze oznacza hiponatremię hipotoniczną, gdyż osmolalność efektywna nigdy nie jest większa od osmolalności całkowitej lub zmierzonej.

Jeśli obliczona osmolalność wynosi < 275 mOsm/kg, to hiponatremia może być hipotoniczna, izotoniczna lub hipertoniczna, w zależności od zawartości składników osmotycznie czynnych (oraz od tego, czy są one uwzględnione we wzorze).

Dwa zbliżone pojęcia wymagają rozróżnienia. Osmolalność (ang. *osmolality*) roztworu wodnego odpowiada liczbie cząsteczek osmotycznie czynnych (osmolitów, osmoli) obecnych w kilogramie wody (Osm/kg  $H_2O$ ).



Ryc. 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w hiponatremii u chorych z zaburzeniami psychicznymi

Osmolarność dotyczy ilości cząsteczek osmotycznie czynnych rozpuszczonych w litrze roztworu (jednostki: Osm/l). Za zjawisko osmozy – czyli przechodzenie wody przez błony półprzepuszczalne – odpowiada efektywna osmolalność, która zależy od obecności osmoli „efektywnych”, tzn. takich, które nie przenikają (lub słabo przenikają) przez błony półprzepuszczalne (najważniejszymi osmolami „efektywnymi” są sód i glukoza). Za tzw. osmole „nieefektywne” (np. mocznik) uznajemy związki, które łatwo przenikają przez błony półprzepuszczalne. Jeżeli w surowicy krwi obecne są w nadmiarze osmole nieefektywne, to osmolalność oznaczana może być większa od osmolalności efektywnej. Wówczas osmolalność oznaczana może być prawidłowa (izoosmolalność) lub zwiększona (hiperosmolalność), przy współwystępowaniu hiponatremii. W niektórych sytuacjach hiponatremia i nadmiar „nieefektywnych” osmoli mogą mieć wspólną przyczynę, np. w przypadku niewydolności nerek. Współwystępujący niedobór sodu, czyli „efektywnych” osmoli, jest przyczyną hipotonii surowicy. Nadmiar w surowicy „nieefektywnych” osmoli nie wywołuje hiponatremii, ale w wyniku ich obecności surowica może być izosmolalna lub hiperosmolalna, ale taka hiponatremia ma charakter hipotoniczny, bo efektywna osmolalność surowicy jest zmniejszona i wymaga dalszego postępowania i leczenia jak w hiponatremii hipotonicznej (46).

Należy przyjąć, że hiponatremia jest hipotoniczna, jeśli się nie stwierdza przyczyn hiponatremii niehipo-

nicznej (tab. 3). Po stwierdzeniu obecności hiponatremii hipotonicznej kolejnym etapem postępowania jest oznaczenie osmolalności moczu (Uosm) oraz stężenia sodu w moczu (UNa).

Tab. 3. Hiponatremia niehipotoniczna

Osmolalność surowicy	Mechanizm	Przyczyna
Hiperosmolalność lub izosmolalność	efektywne osmole mogące powodować hiponatremię	glukoza, mannitol, glicyna, środki radiologiczne hiperosmotyczne
	nieefektywne osmole niebędące przyczyną hiponatremii	mocznik, alkohol, glikol etylenowy
Izosmolalność	endogenne związki powodujące hiponatremię rzekomą	trójglicerydy, cholesterol, immunoglobuliny i.v.

### BADANIA MOCZU W DIAGNOSTYCE HIPONATREMII HIPOTONICZNEJ

Wskazane jest pobranie próbek krwi i moczu do badania w tym samym czasie i oznaczenie osmolalności moczu i stężenia sodu w moczu w tej samej próbce. Współwystępowanie choroby nerek i hiponatremii stanowi określone tło diagnostyczne, które może przyczynić się do rozwoju hiponatremii z uwagi na upośledzenie zdolności nerek do regulowania osmolalności moczu i wydalania sodu. Wobec powyższego faktu, wyników oznaczonej osmolalności moczu i stężenia sodu w moczu nie można interpretować tylko w odniesieniu do elementów systemu hormonalnego regulacji objętości wody w ustroju. Podobnie, w przypadku przyjmowania diuretyków określenie przyczyny hiponatremii na podstawie wydalania sodu w moczu może być niemiarodajne.

### POMIAR OSMOLALNOŚCI MOCZU

Jeżeli osmolalność moczu wynosi  $\leq 100$  mOsm/kg, najprawdopodobniej przyczyną hiponatremii hipotonicznej jest względny nadmiar podaży wody. Może ona być następstwem polidypsji, długotrwałego stosowania diety ubogosodowej (np. jadłowstręt, „tea and toast diet” – dieta oparta na sucharkach i herbacie lub piwie – „beer potomania”) lub nadmiernej podaży płynów bezelektrolitowych. Jeżeli osmolalność moczu wynosi  $> 100$  mOsm/kg, to wskazane jest oznaczenie sodu w przygodnej próbce moczu pobranej jednocześnie z próbką krwi. Jeżeli stężenie sodu w moczu wynosi  $\leq 30$  mmol/l, należy przyjąć (za wytycznymi europejskimi), że przyczyną hiponatremii hipotonicznej jest mała efektywna objętość krwi tętnicznej i dokonać weryfikacji oceny stanu nawodnienia.

Wartość diagnostyczna oznaczania dobowego wydalania sodu z moczem jest ograniczona, ponieważ wydalanie sodu przez nerki zależy nie tylko od wielkości podaży sodu, ale i od epizodycznych faz zwiększonej natriurii (o różnym czasie trwania od tygodni do miesięcy), zależnych częściowo od wydzielania aldosteronu, kortyzolu i kortyzonu (46).

## POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE U PACJENTÓW Z EUWOLEMIĄ I HIPONATREMIĄ HIPOTONICZNĄ – ZESPÓŁ NIEADEKWATNEJ ANTYDIUREZY

Istotą SIADH jest wydzielanie wazopresyny, przez tylny płat przysadki albo ektopowo, w ilościach nieadekwatnych, tzn. niezależnych od efektywnej osmolalności osocza i objętości wewnątrznaczyniowej. Pojęciem szerszym jest SIAD (ang. *syndrome of inappropriate antidiuresis*), ponieważ poza nieadekwatnym (nadmiernym) wydzielaniem wazopresyny (SIADH) obejmuje on również rzadkie sytuacje, gdy zwiększona przepuszczalność cewek zbiorczych nerek dla wody jest uwarunkowana genetycznie (tzw. nerkowy zespół nieadekwatnej antydiurezy, ang. *nephrogenic SIAD* – NSIAD). W klasycznej pracy Barttera i Schwartza (47) analizowano zjawisko ciężkiej hiponatremii u 2 starszych pacjentów płci męskiej z zaawansowaną chorobą płuc i mózgu. W okresie następnych 6 dekad uzyskano wiele nowych danych, ale oryginalny opis utrzymał swoje znaczenie.

SIADH jest prawdopodobną diagnozą, jeśli stężenie sodu w moczu wynosi  $> 20$  mmol/l. Jeśli stężenie sodu w moczu wynosi  $< 20$  mmol/L, należy rozważyć ponowną ocenę stanu nawodnienia pacjenta, gdyż wynik ten odzwierciedla zmniejszoną objętość wewnątrznaczyniową. Lista potencjalnych przyczyn SIADH jest obecnie długa (48), obejmując różnorodne stany kliniczne – od działań niepożądanych leków do nowotworów złośliwych. Należy do nich również zaostrzenie objawów psychozy, indukujące nieadekwatną sekrecję wazopresyny (28). Jeśli nie ma wyraźnej przyczyny hiponatremii, to po przeprowadzeniu wstępnej diagnostyki (zwłaszcza w przypadku nawracającego przebiegu hiponatremii) należy rozważyć badania obrazowe: tomografię komputerową klatki piersiowej/brzucha/miednicy mniejszej oraz rezonans magnetyczny mózgu. Aby ostatecznie rozpoznać SIADH, muszą być spełnione następujące warunki: brak niewydolności nerek, niewydolności kory nadnerczy oraz ciężkiej niedoczynności tarczycy, wykluczenie wpływu nieosmotycznych stymulatorów fizjologicznego wydzielania AVP (np. zmniejszenie objętości krwi krążącej, ból, stres i nudności) (tab. 4) (49, 50). Cechami SIADH są: hipotonia hipotoniczna, hipoosmolalność osocza oraz niedostatecznie rozcieńczony mocz przy braku niskiej objętości wewnątrznaczyniowej (z hipo- lub hiperwolemią) (9). Specyficzną grupę zaburzeń stanowią sytuacje, w których rozpoznana jest polidypsja psychogenna, hiponatremia

hipotoniczna euwolemiczna oraz obecne są kryteria zespołu SIADH, wówczas pomimo polidypsji osmolarność moczu jest powyżej 100 mOsm/kg H<sub>2</sub>O (tab. 5).

**Tab. 4.** Kryteria diagnostyczne zespołu nieadekwatnej antydiurezy (SIAD) (51, 52)

Kryteria podstawowe
efektywna osmolalność osocza $< 275$ mOsm/kg osmolalność moczu $> 100$ mOsm/kg przy zmniejszonej efektywnej osmolalności osocza klinicznie euwolemia stężenie sodu w moczu $> 30$ mmol/l podczas stosowania diety o normalnej zawartości sodu i wody bez niedoczynności nadnerczy, tarczycy i przysadki bez niewydolności nerek bez stosowania diuretyków w ostatnim okresie
Kryteria uzupełniające
stężenie kwasu moczowego w surowicy $< 0,24$ mmol/l ( $< 4$ mg/dl) stężenie mocznika w surowicy $< 3,6$ mmol/l ( $< 21,6$ mg/dl) bez poprawy hiponatremii po wlewie 0,9% roztworu NaCl frakcyjne wydalanie sodu z moczem $> 0,5\%$ frakcyjne wydalanie mocznika z moczem $> 55\%$ frakcyjne wydalanie kwasu moczowego z moczem $> 12\%$ korekcja hiponatremii w następstwie ograniczenia podaży płynów

W badaniach własnych, w grupie 34 osób z rozpoznaniem zaburzeń schizofrenicznych (F2x wg ICD-10) oraz hiponatremią hipotoniczną euwolemiczną przy przyjęciu do szpitala psychiatrycznego regularne pomiary wagi dwukrotnie w ciągu dnia 3 razy w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie hospitalizacji przeprowadzono u 21 osób. Rozpoznanie polidypsji pewnej (przyrost wagi w dzień +4%, w nocy -3%) postawiono u 5 osób (24%), w tym u 1 osoby pijącej alkohol i 1 osoby przyjmującej lek tiazydowy. Rozpoznanie polidypsji prawdopodobnej (przyrost wagi w dzień +2,5%, w nocy -1,2%) postawiono dodatkowo u 2 osób, w tym jednej pijącej alkohol.

W podgrupie z polidypsją pewną ( $n = 5$ ), u 3 osób stwierdzono nakładanie się cech zespołu SIADH. Obserwacje te potwierdzają znaczną częstość występowania polidypsji jako przyczyny hiponatremii w tej grupie chorych (PIP).

## PODSUMOWANIE

Hiponatremia jest zjawiskiem niedostatecznie rozpoznawanym, nieprawidłowo diagnozowanym i suboptymalnie leczonym. U chorych z zaburzeniami psychicznymi diagnostyka hiponatremii wiąże się z dodatkowymi trudnościami wynikającymi z trudnej współpracy z chorymi i niemiernym wywiadem (57, 58).

**Tab. 5.** Przyczyny polidypsji i poliurii mogące występować z hiponatremią. Zmodyfikowane na podstawie (55)

Zespół chorobowy	Polidypsja	Poliuria	ADH	PNa	Posm	UNa	Uosm
PPD	nie	jest	norma	norma/niskie	norma/niskie	norma/niskie	niska/b. niska
NDI	nie	jest	norma	wysoka	wysoka	niskie	niska
CDI	nie	jest	b. niskie	wysoka	wysoka	niskie	niska
SIADH	nie	nie	wysoka	niska	niska	wysokie	wysoka
PPD i SIADH	tak	jest	wysoka	b. niska	b. niska	norma	norma

ADH (ang. *antidiuretic hormone*) – hormon antydiuretyczny; CDI (ang. *cranial diabetes insipidus*) – moczówka prosta centralna; NDI (ang. *nephrogenic diabetes insipidus*) – moczówka prosta nerkowa; PNa (ang. *plasma sodium*) – stężenie sodu w surowicy; Posm (ang. *plasma osmolality*) – osmolalność surowicy; PPD (ang. *psychogenic polydipsia*) – psychogenna polidypsja; UNa (ang. *urine sodium*) – stężenie sodu w moczu; Uosm (ang. *urine osmolality*) – osmolalność moczu

## PIŚMIENNICTWO

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE: Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009; 29(3): 227-238.
2. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J et al.: Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(6): 1601-1608.
3. Mannesse CK, Vondeling AM, van Marum RJ et al.: Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2013; 12(1): 165-173.
4. Siegel AJ: Hyponatremia in psychiatric patients: update on evaluation and management. *Harv Rev Psychiatry* 2008; 16: 13-24.
5. de Leon J: Polydipsia – a study in a long-term psychiatric unit. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 37-39.
6. Lange-Asschenfeldt C, Kojda G, Cordes J et al.: Epidemiology, symptoms, and treatment characteristics of hyponatremic psychiatric inpatients. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33(6): 799-805.
7. Manu P, Ray K, Rein JL et al.: Medical outcome of psychiatric inpatients with admission hyponatremia. *Psychiatry Res* 2012; 198(1): 24-27.
8. Spasovski G, Vanholder R, Allohio B et al.: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: G1-47.
9. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A et al.: Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; 126 (10 suppl. 1): S1-42.
10. Grant P, Ayuk J, Bouloux PM et al.: The diagnosis and management of inpatient hyponatraemia and SIADH. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(8): 888-894.
11. Ayus JC, Achinger SG, Arief A: Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(3): F619-624.
12. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X et al.: Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119(1): 71.e1-8.
13. Giuliani C, Peri A: Effects of hyponatremia on the brain. *J Clin Med* 2014; 283(4): 1163-1177.
14. Hawken E, Crookall JM, Reddick D et al.: Mortality over a 20-year period in patients with primary polydipsia associated with schizophrenia: a retrospective study. *Schizophr Res* 2009; 107: 128-133.
15. Liamis G, Milionis H, Elisaf M: A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 144-153.
16. Vieweg WVR, Illovsky Karp B: Severe Hyponatremia in the Polydipsia-Hyponatremia Syndrome. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 355-360.
17. Verghese C, de Leon J, Josiassen RC: Problems and Progress in the Diagnosis and Treatment of Polydipsia and Hyponatremia. *Schizophr Bull* 1996; 22: 455-464.
18. Kawai N, Sakai T, Kurita H et al.: A relationship between urine specific gravity and hyponatremia in hospitalized schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1999; 87: 57-64.
19. Siegler EL, Tamres D, Berlin JA et al.: Risk factors for the development of hyponatremia in psychiatric inpatients. *Arch Intern Med* 1995; 155: 953-957.
20. Shutty Jr MS, McCulley K, Pigott B: Association Between Stereotypic Behavior And Polydipsia In Chronic Schizophrenic Patients. *J Behav Ther & Exp Psychiat* 1995; 26: 339-343.
21. de Leon J, Dadvand M, Canuso C et al.: Polydipsia and Water Intoxication in a Long Term Psychiatric Hospital. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 28-34.
22. Ohsawa H, Kishimoto T, Hirai M et al.: An Epidemiological Study On Hyponatremia in Psychiatric Patients in Mental Hospitals in Nara Prefecture. *Jap J Psychiatry & Neurology* 1992; 46: 883-889.
23. Schnur DB, Frick S, Smith S: Temporal stability of polydipsia-hyponatremia. *Schizophr Res* 1997; 26: 199-202.
24. Movig KLL, Leufkens HGM, Lenderink AW et al.: Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *J Clin Pharmacol* 2002; 53: 363-369.
25. Bralet MC, Ton T, Faissard B: Schizophrenic patients with polydipsia and water intoxication more often have a form of schizophrenia first described by Kraepelin. *Psychiatry Res* 2007; 152(2-3): 267-271.
26. Margetić B, Aukst-Margetić B, Zarković-Palijan T: Successful treatment of polydipsia, water intoxication, and delusional jealousy in an alcohol dependent patient with clozapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30(7): 1347-1349.
27. Poirier S, Legris G, Tremblay P et al.: Schizophrenia patients with polydipsia and water intoxication are characterized by greater severity of psychotic illness and a more frequent history of alcohol abuse. *Schizophr Res* 2010; 118(1-3): 285-291.
28. Goldman MB, Robertson GL, Luchins DJ et al.: Psychotic exacerbations and enhanced vasopressin secretion in schizophrenic patients with hyponatremia and polydipsia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 443-449.
29. Duggal AK, Yadav P, Agarwal AK, Rewari BB: Clinical approach to altered serum sodium levels. *JACM* 2006; 7(2): 91-103.
30. Sterns RH: Disorders of plasma sodium – causes, consequences, and correction. *NEJM* 2015; 1372(1): 55-65. DOI: 10.1056/NEJMra1404489.
31. Lindsay A: Profound hyponatremia in cirrhosis: a case report. *Cases J* 2010; 233: 77.
32. Papazachariou IM, Martinez-Isla A, Efthimiou E et al.: Magnesium deficiency in patients with chronic pancreatitis identified by an intravenous loading test. *Clin Chim Acta* 2000; 302(1-2): 145-154.
33. Duraiswamy K, Rao NP, Venkatasubramanian G et al.: Psychogenic polydipsia in bipolar affective disorder – a case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33(1): 849-810.
34. Bouman WP, Pinner G, Johnson H: Incidence Of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Induced Hyponatraemia Due To The Syndrome Of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) Secretion In The Elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 12-15.
35. Howland R: Unusual and Serious Adverse Effects of SSRIs – Recognition and Management. *J Psychosocial Nursing* 2007; 45: 15-18.
36. Draper B, Berman K: Tolerability of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (review article). *Drugs Aging* 2008; 25: 501-519.
37. Kuz GM, Manssourian A: Carbamazepine-Induced Hyponatremia: Assessment of Risk Factors. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1943-1946.
38. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F: Oxcarbazepine in the Treatment of Borderline Personality Disorder: A Pilot Study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1111-1115.
39. Pratoomsri W, Yatham LN, Sohn C-H et al.: Oxcarbazepine add-on in the treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 37-42.
40. Holtschmidt-Taschner B, Soyka M: Hyponatremia-induced seizure during carbamazepine treatment. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 51-53.
41. Ozsoy S, Basturk M, Esel E: Cerebellar syndrome in a patient with pneumonia under lithium treatment: A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1532-1534.
42. Israni RK, Kasbekar N, Haynes K et al.: Use of Antiepileptic Drugs in Patients with Kidney Disease. *Semin Dial* 2006; 19: 408-416.
43. Koczapski AB, Millson R: Individual Differences in Serum Sodium Levels in Schizophrenic Men With Self-Induced Water Intoxication. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1614-1615.
44. Vieweg WVR, Weiss NM, David JJ et al.: Treatment of Psychosis, Intermittent Hyponatremia and Polydipsia (PIP Syndrome) Using Lithium and Phenytoin. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 25-30.
45. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M: Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol* 2013; 38: 50-57.
46. Kokot F, Hyla-Klekot L: Komentarz. [W:] Spasovski G, Vanholder R, Allohio B et al. (red.): Wytuczne rozpoznawania i leczenia hiponatremii. *Med Prakt* 2015; 1: 64-66.
47. Bartter FC, Schwartz WB: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967; 42: 790-806.
48. Ellison DH, Berl T: Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *NEJM* 2007; 356(20): 2064-2072.
49. Hoorn EJ, Zieste R: Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* 2008; 108: 46-59.
50. Gross P: Clinical management of SIADH. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3(2): 61-73.
51. Bartter FC, Schwartz WB: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967; 42(5): 790-806.
52. Janicic N, Verbalis JG: Evaluation and management of hypo-osmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32(2): 459-481.
53. Siragy HM: Hyponatremia, fluid-electrolyte disorders and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: diagnosis and treatment options. *Endocr Pract* 2006; 12: 446-457.
54. Baylis PH: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 1495-1499.
55. Matuk F, Kalyanaraman K: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in patients treated with psychotherapeutic drugs. *Arch Neurology* 1977; 34: 374-375.
56. Sandifer MG: Hyponatremia due to psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 301-303.
57. Huda MS, Boyd A, Skagen K et al.: Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting. *Postgrad Med J* 2006; 82: 216-219.
58. Londrillo F, Struglia F, Rossi A: Psychogenic polydipsia: a mini review with three case-reports. *Giorn Ital Psicopat* 2011; 17: 445-449.