# 29 RỐI LOẠN ĐIỆN GIẢI Ở NGƯỜI CAO TUỔI

*Nguyễn Đức Công, Nguyễn Thanh Vy, Trương Trí Khoa*

**MỤC TIÊU**

1. *Trình bày được biến đổi sinh lý liên quan cân bằng nước và điện giải ở người cao tuổi.*
2. *Trình bày được được các rối loạn tăng và hạ natri máu.*
3. *Trình bày được các rối loạn tăng và hạ kali máu.*

## 1. MỞ ĐẦU

Cân bằng nước và điện giải được kiểm soát chặt chẽ thông qua mối liên hệ lẫn nhau phức tạp của 3 cơ chế chính:

- Cảm nhận khát.
- Thận.
- Trục hạ đồi tuyến yên [hormone arginine vasopressin (AVP), hormon kháng bài niệu (ADH, antidiuretic hormone)] và hệ thống renin-angiotensin-thượng thận.

Các cơ chế này duy trì thành phần nước và điện giải trong khoảng cửa sổ bình thường tương đối hẹp. Tuy nhiên, người cao tuổi tăng nguy cơ mắc các rối loạn điện giải và có liên quan đến các biến chứng lâm sàng khác. Vì vậy, chúng ta hiểu rõ sinh lý liên quan cân bằng nước điện giải bình thường và các vấn đề xoay quanh quá trình lão hóa và những phương thức điều trị phù hợp để điều chỉnh các rối loạn này.

## 2. CƠ CHẾ ĐIỀU HÒA VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA LÃO HÓA LÊN NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI

### 2.1. Phân bố nước qua màng tế bào

Nước là thành phần chủ yếu của cơ thể, chiếm khoảng 60% khối lượng cơ thể nhưng thực tế, tỷ lệ phần trăm nước trên trọng lượng cơ thể phụ thuộc vào tỷ lệ tương đối giữa cơ và mỡ trong cơ thể. Nguyên nhân do cơ vân là cơ quan lớn nhất trong cơ thể và khoảng 1/2 tổng lượng nước nằm ở dịch nội bào (ICF, intracellular fluid) và dịch ngoại bào (ECF, extracellular fluid) của cơ vân; và tế bào mỡ chứa triglyceride mà không có nước do mỡ trung tính không tan trong nước. Vì vậy, người nữ thường có tỷ lệ mỡ trên cơ thể cao hơn so với nam nên họ có tỷ lệ phần trăm nước trên cơ thể thấp hơn so với nam (thường 50% ở nữ so với 60% ở nam). Tương tự, người béo phì và người cao tuổi cũng có ít nước trên mỗi kilogram trọng lượng cơ thể vì có tỷ lệ cơ tương đối thấp hơn.

Nước vượt màng tế bào nhanh chóng qua kênh nước aquaporin (AQP) để đạt cân bằng thẩm thấu. Tuy nhiên, không phải tất cả thành phần và ion đều phân phối đồng đều trong ICF và ECF do ảnh hưởng của các bơm chủ động và chất vận chuyển lên các chất hòa tan **(Bảng 1)**. Phân phối của nước qua màng tế bào tùy thuộc vào số lượng phân tử nằm trong khoảng ICF hoặc ECF (**Hình 1**); các phân tử này tạo nên độ thẩm thấu hiệu quả (hay còn gọi là trương lực) của các khoang này. Những phân tử nằm trong khoang ECF chủ yếu là ion $Na^+$ và các anion đi cùng ($Cl^-$, $HCO_3^-$). Ngược lại, phần lớn cation trong khoang ICF là ion $K^+$; cân bằng điện thế được duy trì chủ yếu bởi điện tích âm của phosphate ester hữu cơ nội bào (RNA, DNA, phospholipid, phosphoprotein, ATP, ADP) và đây là những phân tử lớn nên chỉ tạo lực thẩm thấu nhỏ[1].

**Bảng 1.** Thành phần ion trong khoang ngoại bào và khoang nội bào

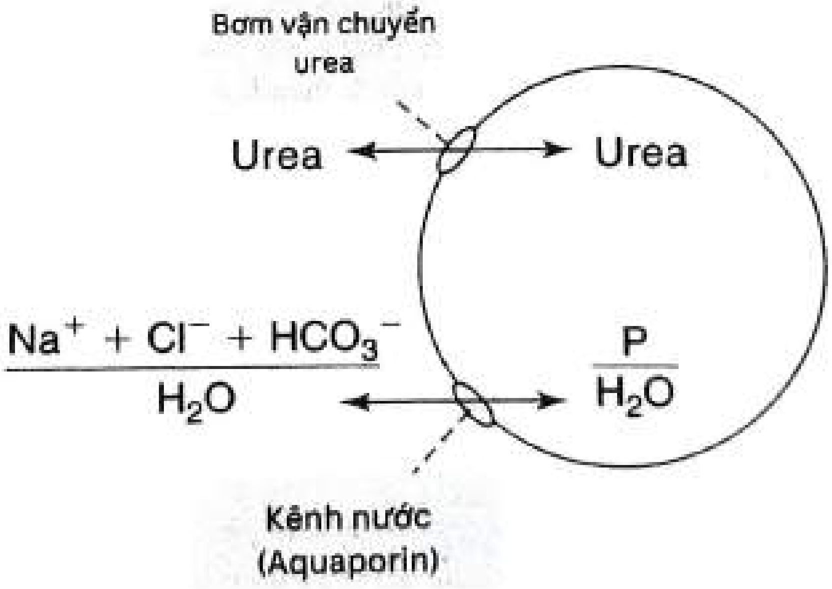
| | **Khoang ngoại bào** (mmol/L) | **Khoang nội bào** (mmol/L) |
|---|---|---|
| $Na^+$ | 150 | 10-20 |
| $K^+$ | 4,0 | 120-150 |
| $Cl^-$ | 113 | ~5 |
| $HCO_3^-$ | 25 | 10 |
| Phosphate | 2,0 (vô cơ) | ~130 (hữu cơ trong phân tử lớn) |

*Nguồn: Kamel KS, Halperin ML, 2017[1].*

**Bảng 2.** Nhu cầu duy trì điện giải bình thường hằng ngày (mmol/kg)

| **Nhu cầu nước và chất điện giải** | **Số lượng (mmol/kg)** |
|---|---|
| Nước | 30 - 35 |
| Natri | 1 - 2 |
| Kali | 1 |
| Chloride | 1,5 |
| Phosphate | 0,2 - 0,5 |
| Calcium | 0,1 - 0,2 |
| Magne | 0,1 - 0,2 |

*Nguồn: Williams G, 2019[2].*



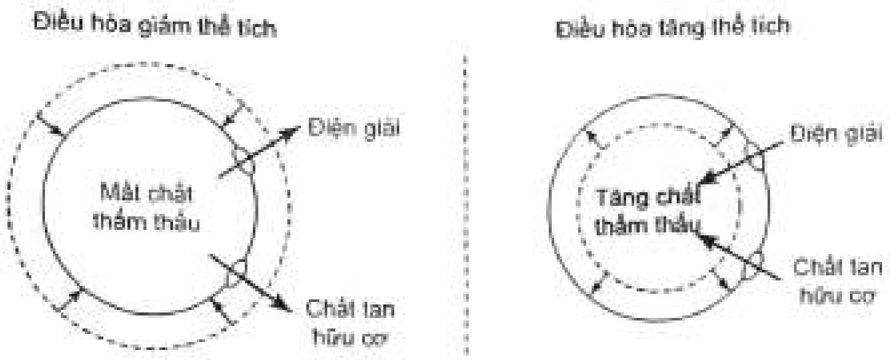

**Hình 1.** Các yếu tố điều hòa phân bố nước qua màng tế bào. *Nguồn: Kamel KS, Halperin ML, 2017[1].*

Sự khác biệt nồng độ của các cation chính giữa ICF và ECF được duy trì bởi bơm Na-K-ATPase trên màng tế bào. Những phân tử như urea xuyên màng tế bào nhanh chóng qua bơm vận chuyển urea nên nồng độ urea tương đối cân bằng giữa ICF và ECF và không đóng vai trò trong phân bố nước qua màng tế bào (tức là không phải chất thẩm thấu hiệu quả). Số lượng các chất thẩm thấu hiệu quả trong mỗi khoang quyết định thể tích trong khoang đó. Thể tích ICF gấp đôi ECF nên tổng lượng nước cơ thể có 67% nằm trong ICF và 33% nằm trong ECF[1].

Ion $Na^+$ và các anion hóa trị 1 tương ứng trong ECF quyết định thể tích ECF. Mặc dù các phân tử phosphate lớn trong ICF không tạo ra áp lực thẩm thấu lớn nhưng chúng tích điện tích âm lớn nên giúp giữ lượng lớn cation (chủ yếu là $K^+$) để đạt cân bằng điện thế. Vì các phân tử trong khoang ICF tương đối cố định về số lượng và điện tích nên thay đổi tỷ lệ phân tử trong nước ở ICF thường dẫn đến thay đổi lượng nước. Nồng độ $Na^+$ trong khoang ECF là yếu tố quan trọng nhất quyết định thể tích ICF (trừ khi khoang ECF chứa các phân tử thẩm thấu hiệu quả khác như glucose, mannitol). Vì vậy, hạ natri máu (vì tăng nước nhập vào ECF hoặc mất $Na^+$ khỏi ECF) làm tăng thể tích ICF; ngược lại, tăng natri máu (do mất nước khỏi ECF hoặc tăng nhập $Na^+$ vào ECF) làm giảm thể tích ICF[1].

### 2.2. Cơ chế bảo vệ thể tích tế bào não

Cơ chế bảo vệ thể tích tế bào não rất quan trọng vì não nằm trong hộp sọ cứng **(Hình 2)**. Khi phù tế bào não (trong hạ natri máu), cơ chế phòng vệ ban đầu sẽ là đưa nhiều $Na^+$, $Cl^-$ và nước hết mức có thể từ khoảng kẽ vào dịch não tủy để tránh tăng mạnh áp lực nội sọ. Nếu tế bào não tiếp tục phù thì áp lực nội sọ sẽ tăng và não sẽ bị đẩy xuống phía dưới, có thể chèn ép và giảm dòng máu vào tĩnh mạch não. Vì áp lực động mạch đủ cao để tiếp tục cho dòng máu vào não nên áp lực nội sọ sẽ tăng thêm nữa và gây các triệu chứng nghiêm trọng (co giật, hôn mê), cuối cùng dẫn đến thoát vị não qua lỗ chẩm gây tổn thương trung não không hồi phục và tử vong. Ngược lại, co rút thể tích tế bào não quá mức (xảy ra khi tăng natri máu) sẽ kéo căng các mạch máu ở mặt trong hộp sọ, có thể gây vỡ và dẫn đến xuất huyết trong não khu trú và xuất huyết dưới nhện[3]. Vì các anion đại phân tử nội bào là thành phần thiết yếu cho cấu trúc và chức năng tế bào, bảo vệ thể tích tế bào não cần các ion nhỏ hoặc các chất thẩm thấu không phải điện giải được tống xuất khỏi tế bào não bị phù hoặc chuyển vào tế bào não co rút để phục hồi kích thước tế bào gần bình thường[1]. Quá trình này mất ít nhất nhất 24 giờ và cần khoảng 48 giờ để những thay đổi thích ứng này đủ để đưa tế bào về kích thước bình thường[3].

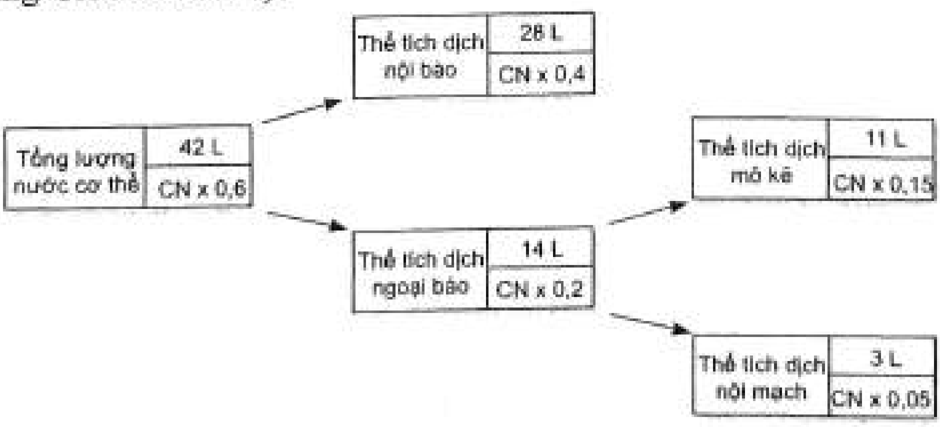



**Hình 2.** Điều hòa thể tích tế bào não. Vòng tròn nét liền thể hiện thể tích bình thường của tế bào não. Hình bên trái, tế bào não tăng kích thước (vòng tròn nét đứt) trong hạ natri máu cấp sẽ tống xuất các chất thẩm thấu hiệu quả để quay về bình thường (vòng tròn nét liền). Hình bên phải, tế bào não giảm kích thước (vòng tròn nét đứt) trong tăng natri máu cấp sẽ thu nhận các chất thẩm thấu hiệu quả để quay về bình thường (vòng tròn nét liền). *Nguồn: Kamel KS, Halpenrin ML, 2017*[1].

### 2.3. Khoang ECF

Khoang ECF được chia thành 2 phần là thể tích huyết tương (~5% trọng lượng cơ thể) và thể tích dịch mô kẽ (~15% trọng lượng cơ thể) **(Hình 3)**. Trong vài bệnh lý, dịch tích tụ trong khoang mô kẽ của ECF quá mức gây phù ngoại biên, báng bụng hoặc tràn dịch màng phổi (mất dịch vào khoang thứ 3). Vì thể tích của dịch mô kẽ lớn hơn nhiều so với thể tích nội mạch nên một khi có tăng thể tích dịch mô kẽ thì bệnh nhân luôn luôn có tăng ECF, ngay cả khi có giảm thể tích nội mạch. Động lực chính làm dịch di chuyển từ khoang nội mạch sang mô kẽ là khác biệt áp lực thủy tĩnh. Trong khi đó, động lực chính làm dịch di chuyển từ khoang mô kẽ ra ngược lại khoang nội mạch là khác biệt áp lực thẩm thấu keo. Dịch mô kẽ quay về hệ tĩnh mạch qua hệ bạch huyết[1].

Nội mô mao mạch hoạt động như màng cho phép nước, ion và nhiều chất tan (glucose, urea... nhưng không có protein) thấm qua lại tự do, làm cho thành phần chất tan trong dịch mô kẽ và huyết tương giống nhau, đều có natri là cation chính và chloride là anion chính. Protein hoạt động như một anion không khuếch tán được và có nồng độ cao trong huyết tương. Nồng độ chloride hơi cao hơn trong dịch mô kẽ để đảm bảo cân bằng điện tích (cân bằng Gibbs-Donnan)[2].




**Hình 3.** Phân bố tổng lượng nước cơ thể của một người nam 70 kg và mối liên quan với cân nặng (CN: cân nặng). *Nguồn: Williams G, 2019*[2].

### 2.4. Khoang ICF

Dịch nội bào khác với dịch ngoại bào do cation chính là kali và anion chính là phosphate, ngoài ra còn có thành phần protein cao. Ngược lại với nội mô mao mạch, màng tế bào là màng thấm chọn lọc với các ion khác nhau và thấm tự do với nước. Vì vậy, sự cân bằng giữa các lực thẩm thấu xảy ra liên tục và đạt được qua sự di chuyển của nước qua màng tế bào. Áp lực thẩm thấu của ICF và ECF phải bằng nhau khi đạt cân bằng. Nước di chuyển nhanh chóng giữa ICF và ECF để loại bỏ bất kỳ sự chênh lệch thẩm thấu nào xảy ra[2].

### 2.5. Điều hòa ion Kali

Tổng lượng kali trong cơ thể ở người lớn bình thường khoảng 3.000 - 4.000 mEq, trong đó 98% là nội bào. Vì vậy, sự xáo trộn trong nồng độ kali máu thường do dịch chuyển qua màng tế bào và không phản ánh chính xác tổng lượng kali cơ thể bị thiếu hụt hoặc dư thừa. Sự đào thải kali chủ yếu qua thận tại ống góp dưới sự ảnh hưởng của aldosteron. Quá trình này đi đôi với tái hấp thu natri và do đó, cũng đi đôi với tăng thể tích dịch và tăng huyết áp[4].

#### *2.5.1. Điều hòa phân bố ion Kali giữa khoang ECF và ICF*

Kali được giữ bên trong tế bào do điện thế âm bên trong tế bào tạo ra do hoạt động của bơm Na-K-ATPase (đẩy 3 ion $Na^+$ ra ngoài tế bào và đưa 2 ion $K^+$ vào trong tế bào). Có 3 cách để tăng hoạt động của bơm Na-K-ATPase:

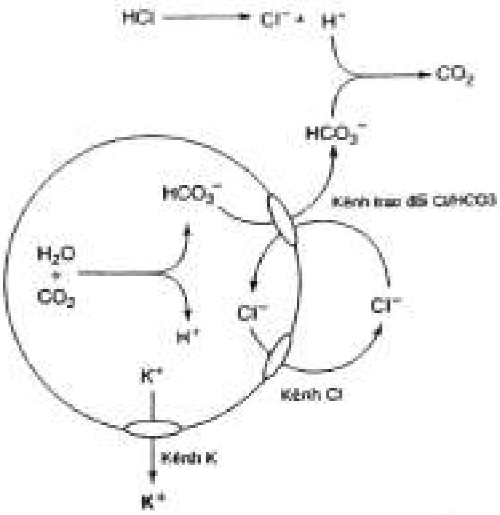
- Tăng nồng độ Na+ nội bào.
- Tăng ái lực của ion Na+ hoặc tốc độ tối đa của dòng cation.
- Tăng số lượng đơn vị bơm Na-K-ATPase hoạt động[5].

Hoạt động bơm Na-K-ATPase tăng khi nguồn $Na^+$ đẩy ra khỏi tế bào là những ion $Na^+$ vào tế bào theo kiểu trung hòa điện tích, xảy ra do $Na^+$ vào tế bào thông qua trao đổi với ion $H^+$ bằng kênh trao đổi Na/H (NHE-1, natri/hydrogen cation exchanger - 1)[5]. Các acid monocarboxylic (keto acid hoặc L-lactic acid) vào tế bào thông qua bơm vận chuyển monocarboxylic acid (MCT, monocarboxylic acid transporter). Sự vận chuyển này không gây biến đổi điện tích âm nội bào nên không gây di chuyển ion $K^+$. Ngược lại, các acid vô cơ và acid không phải monocarboxylic không vào tế bào qua bơm MCT (citric acid, HCl). Vì vậy, cơ chế để điều chỉnh ion $H^+$ trong trường hợp này là dùng $HCO_3^-$ trong ICF thông qua kích hoạt kênh trao đổi anion $Cl^-/HCO_3^-$, làm chuyển $HCO_3^-$ ra khỏi tế bào và $Cl^-$ vào tế bào. $Cl^-$ sau đó được đẩy ra ngoại bào (do nồng độ $Cl^-$ nội bào cao, điện tích nội bào đang âm hơn và kênh ion $Cl^-$ đang mở ra trên màng tế bào), tạo điện thế nội bào ít âm hơn dẫn đến $K^+$ đi ra khỏi tế bào, gây tăng kali máu **(Hình 4)**. Vì vậy, khi tăng kali máu ở bệnh nhân toan chuyển hóa do tăng sản xuất monocarboxylic acid hữu cơ thì nên tìm nguyên nhân gây tăng kali máu liên quan tới các acid monocarboxylic (ví dụ: thiếu insulin trong toan ceton đái tháo đường, tổn thương mô hoặc giảm lượng ATP có sẵn để hoạt động bơm Na-K-ATPase trong thiếu oxy gây toan acid lactic). Trong rối loạn toan - kiềm hô hấp chỉ thay đổi rất ít nồng độ $K^+$ do hầu như không có chuyển dịch $Na^+$ và $Cl^-$ qua màng tế bào nên không thay đổi điện tích âm nội bào[6].

Insulin gây chuyển ion $K^+$ vào tế bào do:

- Insulin hoạt hóa kênh NHE-1.
- Phosphoryl hóa FXYD1 qua protein kinase C không điển hình làm gián đoạn tương tác giữa FXYD1 với tiểu đơn vị α của bơm Na-K-ATPase, dẫn đến tăng tốc độ tối đa của dòng cation.
- Insulin kích thích chuyển vị các đơn vị Na-K-ATPase từ nội bào, làm tăng biểu hiện của chúng trên màng tế bào[5].

Thiếu insulin trong toan ceton do đái tháo đường gây ra chuyển dịch $K^+$ ra khỏi tế bào và gây tăng kali máu mặc dù tổng lượng $K^+$ bị thiếu hụt[7].




**Hình 4.** Chuyển dịch $K^+$ ra khỏi tế bào ở bệnh nhân bị toan chuyển hóa do xuất hiện acid không phải monocarboxylic acid. *Nguồn: Kamel KS, Halpenrin ML, 2017*[8].

Chất đồng vận $\beta_2$-adrenergic làm tăng adenosine monophosphate vòng (cAMP, cyclic adenosine monophosphate) nội bào, sau đó hoạt hóa protein kinase A và phosphoryl hóa FXYD1 và dẫn đến tăng ái lực của bơm Na-K-ATPase với ion $Na^+$ nội bào. Một số trường hợp ghi nhận dịch chuyển cấp tính ion $K^+$ vào tế bào do tăng đột ngột adrenergic (ví dụ: nhồi máu cơ tim cấp, viêm tụy cấp, xuất huyết nội sọ, chấn thương sọ não)[5]. Nhờ tác động gây chuyển $K^+$ vào tế bào của thuốc đồng vận $\beta_2$-adrenergic và insulin mà nó được sử dụng trong điều trị tăng kali máu cấp cứu[7].

Ngoài ra, quá tải hormon giáp mạn tính sẽ gây tăng tổng hợp các bơm vị Na-K-ATPase mới, làm tăng hoạt động Na-K-ATPase kéo dài[5]. Trong quá trình co cơ, quá trình khử cực và sau đó tái cực xảy ra nhanh chóng, hiệu quả nhờ ion $K^+$ bị giữ lại trong hệ thống ống T tại chỗ, ngăn không cho tăng kali máu nặng khi co cơ. Nhưng tăng kali máu có thể xuất hiện khi tập thể dục quá mức, sau co giật, trạng thái động kinh và ở bệnh nhân suy mòn được lấy máu tĩnh mạch nhưng nắm tay quá chặt nhiều lần[7].

Các bệnh lý gây tăng áp lực thẩm thấu gây đẩy nước khỏi tế bào kênh nước AQP1 trên màng tế bào, làm cho tăng nồng độ $K^+$ nội bào. Điều này tạo một lực hóa học gây chuyển $K^+$ ra khỏi tế bào qua kênh $K^+$ riêng biệt; đây là cơ chế tăng kali máu của điều trị mannitol và tăng áp lực thẩm thấu do tăng đường huyết[7].

### *2.5.2. Điều hòa bài tiết ion Kali của thận*

Sự kiểm soát bài tiết ion $K^+$ xảy ra chủ yếu ở phần xa của nephron vỏ thận gồm phần xa của ống lượn xa, phần nối, ống góp vỏ. Hai yếu tố ảnh hưởng đến tốc độ thải ion $K^+$ là sự bài tiết đơn thuần của tế bào chính trong phần xa nephron và tốc độ lưu lượng trong phần xa nephron[5].

Tế bào chính tại phần xa nephron bài tiết ion $K^+$ qua hai yếu tố:

- Điện thế xuyên màng phải là điện thế âm trong lòng ống do tái hấp thu $Na^+$ tạo chênh lệch điện thế (do không kèm anion tương ứng, hầu hết là $Cl^-$) qua kênh EnaC (Epithelial sodium ion channel).
- Hiện diện của kênh ROMK (Renal Outer Medullary $K^+$ ion channel) đã mở trên bề mặt tế bào chính hướng về lòng ống thận[5].

Hoạt động của aldosteron dẫn đến tăng số lượng kênh ENaC trên bề mặt tế bào chính hướng về lòng ống thận tại phần xa nephron, vì vậy, tốc độ tái hấp thu $Na^+$ tạo chênh lệch điện thế cũng tăng lên. Aldosteron gắn vào thụ thể của nó trong bào tương tế bào chính và phức hợp hormon - thụ thể đi vào nhân làm tăng tổng hợp ENaC. Nồng độ cortisol trong huyết tương cao hơn ít nhất 100 lần so với aldosteron. Hơn nữa, cortisol gắn với thụ thể nội bào của aldosteron với cùng ái lực như aldosteron. Tuy nhiên, cortisol không tác động bình thường như một mineralocorticoid vì nó bị chuyển thành dạng bất hoạt (cortison) bằng enzyme 11 β-hydroxy steroid dehydrogenase (11 β-HSDH) 1 và 2 trước khi tiếp cận đến thụ thể aldosteron. Nhưng có ba tình huống mà cortisol hoạt động như một mineralocorticoid:

- Thiếu 11 β-HSDH bẩm sinh.
- 11 β-HSDH bị ức chế (ví dụ: do glycyrrhizinic acid trong cam thảo).
- Hoạt tính của 11 β-HSDH bị áp đảo bởi một lượng lớn cortisol (ví dụ: dùng một lượng lớn cortisol)[5].

Sự vận chuyển NaCl trung tính điện thế tại ống góp vỏ dường như được điều hòa bởi hoạt động song song của kênh trao đổi anion $Cl^-/HCO_3^-$ độc lập với $Na^+$ (pendrin) và kênh trao đổi anion $Cl^-/HCO_3^-$ phụ thuộc $Na^+$ (NDCBE, $Na^+$-dependent $Cl^-/HCO_3^-$ anion exchanger). Tăng nồng độ $HCO_3^-$ trong lòng ống và/hoặc kiềm hóa dịch lòng ống có thể ức chế pendrin và NDCBE, sau đó ức chế tái hấp thu NaCl trung hòa điện thế, dẫn đến tăng số lượng và hoạt động của kênh ENaC trên tế bào chính, cuối cùng dẫn đến tăng lượng $K^+$ bài tiết. Ngoài ra, có thể dẫn đến tăng tốc độ tái hấp thu ion $Na^+$ tạo chênh lệch điện thế và do đó tăng bài tiết $K^+$[5].

Dường như ở con người, số lượng kênh ROMK mở ra có thể không làm hạn chế bài tiết ion $K^+$ đơn thuần trừ khi nồng độ $K^+$ máu giảm <3,5 mmol/L. Sự tái hấp thu của ion $K^+$ xảy ra chủ yếu tại ống góp vỏ thận, được kích thích bởi cạn kiệt $K^+$ và bơm vận chuyển $H^+/K^+$-ATPase. Sự trao đổi này là trung hòa điện thế và cần hiện diện đủ số lượng ion $H^+$ trong dịch lòng ống (tức là ion $HCO_3^-$ và/hoặc $NH_3$)[5].

## 2.6. Ảnh hưởng của lão hóa lên điều hòa nước và điện giải

### *2.6.1. Thay đổi của thận do lão hóa*

Các thay đổi thận do lão hóa gồm giảm trọng lượng thận và nhu mô từ 40 đến 80 tuổi[8]. Nghiên cứu về Lão hóa Theo dõi dọc Baltimore (Baltimore Longitudinal Study of Aging) thấy độ lọc cầu thận bình thường (GFR, glomerular filtration rate) gặp lên đến 30% người cao tuổi khỏe mạnh[9,10]. Giảm số lượng và kích thước nephron và cầu thận sau tuổi 40 dẫn đến giảm diện tích lọc hiệu quả, tăng tiến triển số lượng tế bào trung mô và giảm số lượng tế bào biểu mô[11-13]. Sau tuổi 40, GFR giảm khoảng 8 mL/phút/1,73 $m^2$ da mỗi 10 năm[9]. Tương tự vậy, dòng máu thận giảm khoảng 10% mỗi 10 năm và còn khoảng 300 mL/phút ở tuổi 90 so với 600 mL/phút ở tuổi 40. Giảm tưới máu và khả lọc của thận có thể ảnh hưởng những thay đổi theo tuổi trên huyết động tim mạch như giảm cung lượng tim, tăng huyết áp hệ thống và điều hòa muối và nước[14].

### *2.6.2. Cân bằng nước*

Thận người cao tuổi giảm khả năng pha loãng nước tiểu và thải nước[14,15]. Yếu tố quan trọng nhất là do giảm GFR theo tuổi, mặc dù vài tác giả cho rằng giảm khả năng pha loãng của thận do tuổi độc lập với GFR[16,17]. Vài yếu tố quyết định khả năng thải nước tự do gồm:

- Lượng chất tan đến vùng pha loãng đủ (tưới máu thận và GFR).
- Chức năng pha loãng của phần xa (ống lượn xa và nhánh lên quai Henle).
- Khả năng ức chế của vasopressin để tránh tái hấp thu nước ở ống góp[18].

Tương tự như bệnh thận mạn, việc giảm số lượng nephron chức năng có thể gây lợi tiểu thẩm thấu ở những nephron còn hoạt động khác[14]. Mặt khác, khả năng bảo tồn nước tối đa của thận lão hóa cũng kém hơn khi mất nước và ở người cao tuổi, sự phóng thích vasopressin nội sinh đáp ứng với một kích thích phù hợp cũng cao bất thường, gợi ý có sự tăng nhạy cảm thụ thể thẩm thấu[19,20]. Người cao tuổi có giảm nhạy cảm ống thận hoặc giảm đáp ứng thận với vasopressin[21].

Về mặt hình thể, không có thay đổi thoái hóa do tuổi ở nhân trên thị và nhân cạnh não thất (vùng sản xuất vasopressin). Tuy nhiên, một vài người cao tuổi có giảm cảm nhận khát[15,22,23]. Mất nước qua da thấp hơn ở người trên 65 tuổi so với người từ 18-64 tuổi[24].

### *2.6.3. Cân bằng natri*

Thận lão hóa không do bệnh thận mắc phải có thể xử lý phù hợp khi mất natri hoặc tăng natri ngoại bào[14]. Tuy nhiên, thời gian xảy ra đáp ứng lại bị chậm trễ[25,26]. Giảm dòng máu thận và GFR do tuổi tăng tái hấp thu dịch thụ động, tăng nguy cơ quá tải nước và hạ natri máu[14]. Tuy nhiên, nhìn chung thận lão hóa dễ bị mất muối natri hơn và không thể bảo tồn natri hiệu quả khi có stress[14]. Các yếu tố gây ra hiện tượng này gồm:

- Tác động lão hóa lên hormon peptide bài niệu natri nhĩ (ANP, atrial natriuretic peptide).
- Hệ renin-angiotensin-aldosterone.
- Chức năng ống thận[14].

Các thay đổi do muối gây ra có thể ảnh hưởng thải natri và tăng co mạch thông qua tăng hoạt động thần kinh giao cảm, giảm dòng máu tủy thận, tăng hoạt động co mạch của angiotensin II và vasopressin[27].

Bệnh nhân cao tuổi có khả năng xử lý natri bình thường tại ống lượn gần nhưng giảm khả năng tái hấp thu natri đáng kể ở nhánh lên quai Henle[28]. Điều này gây ra tăng lượng natri đến những phần xa hơn và đến vùng mô kẽ tủy thận vốn giảm khả năng cô đặc. Cuối cùng, hậu quả là giảm khả năng cô đặc nước tiểu[14].

Giảm khả năng bảo tồn natri bị ảnh hưởng bởi các bất thường do tuổi lên các yếu tố điều hòa natri như:

- Giảm số lượng nephron chức năng.
- Giảm nồng độ renin huyết tương, aldosteron máu và nước tiểu.
- Giảm đáp ứng ống thận với aldosteron.
- Giảm tiết insulin.
- Tăng nồng độ ANP có thể thứ phát sau đề kháng với hoạt động ANP tại cơ quan đích.
- Tăng nồng độ norepinephrin huyết tương[14].

#### *2.6.4. Thay đổi lão hóa trên hệ vasopressin*

Nồng độ vasopressin (AVP, arginine vasopressin) huyết tương không thay đổi khi lão hóa trong tình trạng chuyển hóa cơ bản mặc dù nồng độ này có thể thay đổi ở một số người cao tuổi khỏe mạnh so với người trẻ[14]. Tăng nồng độ vasopressin nền ở người cao tuổi không liên quan đến thay đổi lão hóa trong dược động học mà có thể phản ánh thay đổi lão hóa trong hệ thần kinh trung ương với phóng thích AVP[14]. Nồng độ AVP nền không liên quan chặt chẽ với áp suất thẩm thấu huyết tương như ở người trẻ[14]. Phần lớn người cao tuổi khỏe mạnh và những người mắc bệnh Alzheimer cũng mất đi nhịp ngày đêm của AVP, khiến cho lượng nước tiểu ban đêm tăng so với ban ngày (thông thường, AVP sẽ tăng tiết về đêm để giảm lượng nước tiểu)[14,29,30].

Tiết AVP đáp ứng với kích thích phù hợp (giảm huyết áp, giảm thể tích máu, buồn nôn, đau, stress, thuốc) cũng bất thường ở người cao tuổi[14,15]. Lão hóa gây tăng nhạy cảm thụ thể thẩm thấu vùng hạ đồi[20]. Ngược lại, đáp ứng AVP với kích thích thể tích-áp lực bị suy giảm đáng kể ở một số người cao tuổi[31].

Một yếu tố điều hòa tiết vasopressin khác có thể là ANP, được tổng hợp, dự trữ và phóng thích ở tâm nhĩ của tim[14]. ANP gây thải natri qua nước tiểu và lợi tiểu đáng kể thông qua tác động lên thận, cũng như tác động lên mạch máu gây dãn mạch và giảm huyết áp[14]. Nồng độ ANP tăng ở người cao tuổi, có thể thứ phát sau tăng nhạy cảm hệ hướng tâm đến tâm nhĩ để phóng thích ANP hoặc đề kháng hoạt động ANP tại cơ quan đích gây điều hòa ngược kích thích ANP[14,32-34]. Ngược lại, tác động lên thận của ANP có thể tăng lên ở người cao tuổi[35]. ANP tăng dẫn đến ức chế thận tiết renin, hoạt động renin huyết tương, angiotensin II và nồng độ aldosteron huyết tương[36-38]. Điều này có thể gây ra mất natri qua thận thông qua ức chế phóng thích aldosteron[14].

#### *2.6.5. Thay đổi lão hóa trên hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAA)*

Người cao tuổi khỏe mạnh có hoạt tính renin huyết tương và nồng độ aldosteron thấp hơn khi ở tư thế nằm ngửa và khi nhập lượng natri bình thường so với người trẻ[39]. Khi có kích thích của tư thế đứng thẳng và mất natri, renin và aldosteron tăng đáng kể nhưng ở người cao tuổi thì trị số trung bình luôn thấp hơn ở người trẻ[14].

Giảm hoạt tính renin huyết tương có thể liên quan đến hoạt động ức chế của lượng ANP gia tăng trên sự tiết renin[14]. Giảm nồng độ aldosteron theo tuổi dường như là hệ quả trực tiếp của giảm hoạt động renin huyết tương theo tuổi và không phải do lão hóa của tuyến thượng thận[40]. Có thể có giảm khả năng tái hấp thu natri cùng với giảm đáp ứng ống thận với aldosteron[28]. Giảm aldosteron giảm renin máu thường xảy ra nhất ở người cao tuổi, đặc biệt ở người đái tháo đường[41,42]. Người cao tuổi dường như có tăng hormon ACTH (Adrenocorticotropic hormon) nền và tăng tiết cortisol, mất nhịp dao động ngày đêm của cortisol, và giảm nhẹ aldosteron[43].

## 3. HẠ NATRI MÁU

### 3.1. Phân loại

Hạ natri máu được định nghĩa là nồng độ natri ($Na^+$) trong huyết tương ($P_{Na}$) <135 mmol/L[4]. Phân loại hạ natri máu dựa vào nồng độ[44]:

- Nhẹ: 130 - <135 mmol/L.
- Trung bình: 125 - <130 mmol/L.
- Đáng kể/nặng: <125 mmol/L.

Đây là rối loạn điện giải thường gặp nhất trong lâm sàng. Trước hết, cần xác định nồng độ natri là thấp thực sự, phản ánh qua tình trạng giảm trương lực huyết thanh bằng cách đo độ thẩm thấu huyết thanh[4].

- Nếu áp lực thẩm thấu máu tăng thì hạ natri máu do rối loạn tăng trương lực huyết thanh (tăng đường huyết, mannitol), làm dịch chuyển nước ra khỏi tế bào, gây pha loãng $P_{Na}$[4].
- Nếu áp lực thẩm thấu máu bình thường thì nhiều khả năng có "hạ natri máu giả"[4]. Nguyên nhân là do phương pháp xét nghiệm cần pha loãng mẫu huyết tương. Có 7% thể tích huyết tương là thể tích không phải nước (chứa lipid, protein). Khi hiệu chỉnh thể tích chất pha loãng, phần thể tích huyết tương không phải nước này không được tính vào. Vì vậy, thể tích huyết tương bị ước lượng quá mức thêm 7% và nồng độ natri trong phần nước huyết thanh bị ước lượng thấp hơn 7%. Nếu phần thể tích huyết tương không phải nước này tăng lên do tăng triglycerid máu hoặc tăng protein máu thì khi hiệu chỉnh cho thể tích chất pha loãng sẽ bị giảm thêm nữa. Cách khắc phục hiện tượng này là sử dụng điện cực chọn lọc ion để đo máu không pha loãng (ví dụ: máy khí máu), hoạt tính ion $Na^+$ trong phần nước của thể tích huyết tương sẽ được đo chính xác hơn[3].
- Nếu áp lực thẩm thấu máu giảm thì tình trạng thể tích bệnh nhân có thể giúp xác định nguyên nhân giảm thẩm thấu là do đáp ứng tiết ADH (vasopressin) với kích thích thể tích (giảm thể tích máu thực sự) hay do giảm thể tích tuần hoàn hiệu quả dẫn đến phù (suy tim, suy gan). Nếu bệnh nhân đẳng thể tích thì nguyên nhân có thể do tiết ADH không thích hợp (SIADH, syndrome of inappropriate ADH secretion, tức không qua trung gian kích thích thẩm thấu hoặc thể tích) hoặc do tăng tải dịch nhược trương (uống nhiều nguyên phát), có thể phân biệt qua áp lực thẩm thấu niệu (nếu ADH bị ức chế thích hợp thì áp lực thẩm thấu niệu <50-100 mOsm/kg)[4].

Dựa vào thời gian khởi phát, hạ natri máu chia làm:

- Cấp: <48 giờ.
- Mạn: >48 giờ.
- Cấp trên nền mạn.

Phân loại này nhấn mạnh vào mối nguy hại mà bệnh nhân có thể gặp phải và sự khác nhau trong điều trị giữa ba nhóm này. Hạ natri máu cấp có thể gây phù tế bào não, tăng áp lực nội sọ, nguy cơ thoát vị não, và cần tăng nhanh $P_{Na}$ để thu nhỏ kích thước tế bào não. Ngược lại, hạ natri mạn thì có nguy cơ tăng $P_{Na}$ quá nhanh, có thể dẫn đến hội chứng hủy myelin thẩm thấu (ODS, osmotic demyelination syndrome) và cần phải cẩn thận khi điều trị tránh tăng $P_{Na}$ vượt quá giới hạn an toàn. Hạ natri máu cấp trên nền mạn thì bệnh nhân gặp cả hai mối nguy trên. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân khó xác định thời gian khởi phát hạ natri máu và vì vậy, điều trị sẽ dựa trên triệu chứng cấp **(Bảng 3)**[3].

Bệnh nhân hạ natri máu mạn và không có triệu chứng rõ cũng gây ra bất thường lâm sàng gồm rối loạn tư thế, giảm khả năng tập trung và nhận thức, tăng nguy cơ té ngã, gãy xương, và tử vong[45].

**Bảng 3.** Tóm tắt phân loại hạ natri máu

| Phân loại | Tiêu chuẩn | Hạn chế trong thực hành lâm sàng |
|---|---|---|
| Trung bình (125-129 mmol/L) và nặng/đáng kể* (<125 mmol/L) | Nồng độ Na huyết thanh tuyệt đối | Triệu chứng không luôn luôn tương quan với mức độ hạ natri máu |
| Cấp & mạn | Thời gian khởi phát (ngưỡng cắt là 48 giờ) | Thời gian khởi phát không phải luôn xác định được |
| Có triệu chứng & không triệu chứng | Hiện diện triệu chứng | Nhiều triệu chứng không đặc hiệu; hạ natri máu mạn cũng có thể có triệu chứng |
| Giảm trương lực, trương lực bình thường hoặc tăng trương lực | Áp lực thẩm thấu huyết thanh đo được | Các chất thẩm thấu không hiệu quả cũng được đo (urea, ethanol...) |
| Giảm thể tích, thể tích bình thường, tăng thể tích | Đánh giá lâm sàng tình trạng thể tích | Đánh giá lâm sàng tình trạng thể tích có độ nhạy và độ đặc hiệu kém |

*Nặng: trường phái Mỹ, đáng kể: trường phái châu Âu. *Nguồn: Hoorn EJ, Zietse R, 2017*[46].

**Bảng 4.** Phân loại triệu chứng hạ natri máu

| Độ nặng | Triệu chứng |
|---|---|
| Trung bình nặng | Buồn nôn, không nôn ói<br>Lú lẫn<br>Đau đầu |
| Nặng | Nôn ói<br>Suy hô hấp tuần hoàn<br>Ngủ nhiều bất thường và ngủ sâu<br>Co giật<br>Hôn mê (điểm Glasgow ≤8) |

*Nguồn: Spasovski G, 2014*[44].

### 3.2. Tiếp cận chẩn đoán

Hai hướng tiếp cận nguyên nhân hạ natri máu đã được đưa ra.

- Trường phái Hoa Kỳ: dựa theo tình trạng áp lực thẩm thấu máu và thể tích dịch cơ thể (**Hình 5**). Đây là hướng tiếp cận truyền thống nhất và thường sử dụng cho hạ natri máu giảm trương lực, tuy nhiên giảm thể tích và thể tích bình thường rất khó phân biệt dựa vào khám lâm sàng, trong khi tăng thể tích thấy rõ trên lâm sàng. Ngoài ra, khám lâm sàng đánh giá tình trạng thể tích dịch cơ thể có độ nhạy thấp (50-80%) và độ đặc hiệu thấp (30-50%)[46,47].
- Trường phái châu Âu: dựa theo áp lực thẩm thấu niệu và Na niệu (**Hình 6**). Cách tiếp cận này khuyến cáo nhận diện sớm hạ natri máu cấp hoặc có triệu chứng để nhận diện bệnh nhân cần điều trị ngay. Đối với cách tiếp cận này, bác sĩ đang được đào tạo cũng tăng khả năng chẩn đoán tốt hơn so với bác sĩ có kinh nghiệm[44,46].

Xác định chính xác nguyên nhân hạ natri máu là một thử thách không nhỏ, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh sử có thể khó khai thác do suy giảm nhận thức hoặc giảm tri giác và nhiều nguyên nhân chồng lấp. Chẩn đoán nguyên nhân chính yếu dựa vào đánh giá chính xác tình trạng thể tích, trong khi hiện tại chưa có dấu ấn sinh học tin cậy về tình trạng dịch ở người cao tuổi và khám lâm sàng đôi khi không tin cậy được[45].

**Một số công cụ đánh giá thể tích tuần hoàn hữu hiệu (EABV, effective arterial blood volume)**[3]:

- Giảm EABV khi lâm sàng có ≥2 yếu tố (lưu ý độ nhạy và độ đặc hiệu thấp)[48]:
  + Bệnh sử hoặc lâm sàng phù hợp giảm thể tích ECF.
  + Dấu véo da mất chậm hoặc khô hõm nách, khô niêm mạc, cảm giác khát.
  + Cân nặng giảm >0,5 kg.
  + Huyết áp tâm thu giảm ≥10% khi thay đổi tư thế (từ nằm sang đứng 2 phút).
  + Mạch tăng ≥10% khi thay đổi tư thế.
- Na niệu ($U_{Na}$) <30 mmol/L và Cl niệu ($U_{Cl}$) <15 mmol/L: giảm EABV
  + Nếu giảm EABV do lợi tiểu, $U_{Na}$ và $U_{Cl}$ có thể tăng từng lúc. Có thể đo ion đồ niệu nhiều lần nếu không rõ tiền căn dùng lợi tiểu.
  + Tình huống ngoại lệ của giảm EABV:
    - $U_{Na}$ tăng: do hiện diện anion trong nước tiểu gây thải $Na^+$ (anion hữu cơ và/hoặc $HCO_3^-$ nếu nôn ói gần đây) hoặc bệnh thận mạn (giảm tái hấp thu Na)[44].
    - $U_{Cl}$ tăng: do hiện diện cation trong nước tiểu gây thải $Cl^-$ ($NH_4^+$ ở bệnh nhân toan chuyển hóa do mất $NaHCO_3$ trong tiêu chảy).
    - $U_{Na}$ và $U_{Cl}$ giảm mà không giảm tương xứng EABV: do giảm nhập NaCl. $U_{Na}$ và $U_{Cl}$ có thể thấp ở bệnh nhân SIADH ăn chế độ ít NaCl.
- Urea huyết tương ($P_{Urea}$) <3,6 mmol/L (BUN <21,6 mg/dL) và urate huyết tương <0,24 mmol/L (<4 mg/dL), phân suất thải urea cao (>55%) và phân suất thải urate cao (>12%) gợi ý SIADH do tăng EABV làm giảm tái hấp thu urea và urate ở ống

lượn xa. Phân suất thải urate <12% tốt hơn $U_{Na}$ khi có dùng lợi tiểu để phân biệt giảm EABV[44].

- Hạ Kali huyết tương, tăng creatinin huyết tương và tăng $HCO_3^-$ huyết tương: giảm EABV.
- BUN/Creatinin huyết tương (mg/dL) >20: giảm EABV. Có thể không có nếu lượng protein nhập bị giảm.

**Bảng 5.** Nguyên nhân chính gây hạ natri máu ở người cao tuổi

| |
|---|
| **Hạ natri máu giảm thể tích** |
| Giảm nước nhập |
| Lợi tiểu |
| Tiêu chảy và nôn ói |
| Viêm tụy cấp/mất dịch qua khoang thứ ba |
| Thận mất muối |
| Bỏng và mất da |
| Thiếu hụt mineralocorticoid |
| **Hạ natri máu thể tích bình thường** |
| SIADH |
| Thuốc |
| Suy giáp |
| Mất dịch nhưng không bù đủ dịch chứa muối |
| Thiếu hụt glucocorticoid |
| **Hạ natri máu tăng thể tích** |
| Suy tim |
| Xơ gan |
| Bệnh thận mạn |
| Tổn thương thận cấp |
| Hội chứng thận hư |

*Nguồn: Soiza RL, 2014*[45].

**Hội chứng tiết ADH không thích hợp (SIADH)**

Phóng thích vasopressin trong SIADH là không thích hợp vì xảy ra độc lập với áp lực thẩm thấu huyết thanh hoặc thể tích tuần hoàn hữu hiệu. Trong SIADH, kháng bài niệu gây ra hạ natri máu tiến triển cho đến khi sự biểu hiện của thụ thể vasopressin V2 và kênh nước aquaporin-2 bị điều hòa xuống, gọi là quá trình "trốn tránh vasopressin". Vì hoạt động của vasopressin nên áp lực thẩm thấu niệu sẽ cao bất thường (thường >100 mOsm/kg). SIADH được chẩn đoán bằng tiêu chuẩn Bartter & Schwartz và là một chẩn đoán loại trừ **(Bảng 6)**. Trên lý thuyết, chẩn đoán SIADH cần thỏa tất cả tiêu chuẩn chính. Nếu không thỏa hết tiêu chuẩn chính thì sự hiện diện của các tiêu chuẩn bổ sung sẽ tăng khả năng chẩn đoán.

**Bảng 6**. Tiêu chuẩn Bartler & Schwartz chẩn đoán SIADH

| |
|---|
| **Tiêu chuẩn chính** |
| Áp lực thẩm thấu huyết thanh hiệu quả <275 mOsm/kg |
| Áp lực thẩm thấu niệu >100 mOsm/kg |
| Tình trạng thể tích bình thường trên lâm sàng |
| Nồng độ Na niệu >30 mmol/L với chế độ uống nước và ăn muối bình thường |
| Không có suy thượng thận, suy giáp, suy tuyến yên hoặc suy thận |
| Không dùng lợi tiểu gần đây |
| **Tiêu chuẩn bổ sung** |
| Acid uric huyết thanh <0,24 mmol/L (<4 mg/dL) |
| Urea huyết thanh <3,6 mmol/L (<21,6 mg/dL) |
| Không thể điều chỉnh hạ natri máu sau truyền NaCl 0,9% |
| Phân suất thải natri >0,5% |
| Phân suất thải urea >55% |
| Phân suất thải acid uric >12% |
| Điều chỉnh được hạ natri máu bằng hạn chế dịch |

*Nguồn: Spasovski G, 2014*[44].

Nguyên nhân gây ra SIADH thường gặp gồm[4,44]:

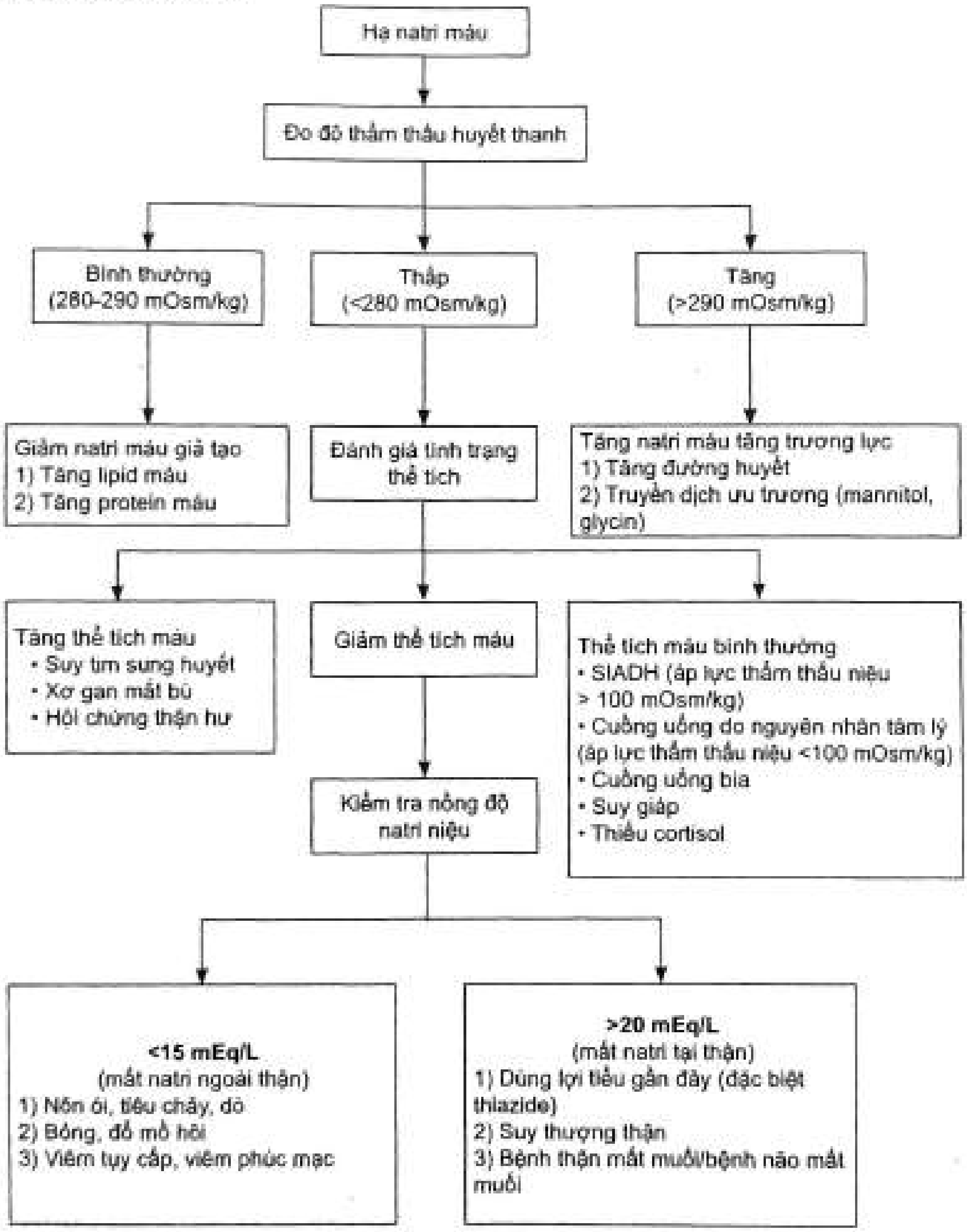
- Rối loạn tâm thần kinh
  + Nhiễm trùng: viêm màng não, viêm não, áp xe não.
  + Mạch máu và khối u: đột quỵ, xuất huyết dưới nhện, máu tụ dưới màng cứng, u não, chấn thương đầu.
- Bệnh phổi
  + Nhiễm trùng: viêm phổi, lao phổi, áp xe phổi, nấm.
  + Suy hô hấp liên quan đến thông khí áp lực dương.
- Bệnh ác tính
  + Hầu hết là ung thư phổi tế bào nhỏ.
  + Carcinoma, ung thư phổi, hầu họng, đường tiêu hóa, niệu dục, lymphoma.
- Thuốc
  + Thuốc chống trầm cảm (SSRI, chống trầm cảm 3 vòng).
  + Thuốc chống co giật (carbamazepin, oxcarbamazepin, sodium valproate, lamotrigin).
  + Thuốc chống loạn thần (phenothiazin, butyrophenon).
  + Thuốc chống ung thư (hợp chất platinium, vinca alkaloid, ifosfamide, melphalan, cyclophosphamide, methotrexate, pentostatin).
  + Thuốc hạ đường huyết (chlorpropamide, tolbutamin).
  + Opiate, NSAID, amiodaron, PPI.
  + Chất giống vasopressin (desmopressin, oxytocin, terlipressin).

Một tình trạng đôi khi cũng nhầm lẫn với SIADH là bệnh não mất muối (gặp ở bệnh nhân có rối loạn nội sọ như xuất huyết dưới nhện)[44].

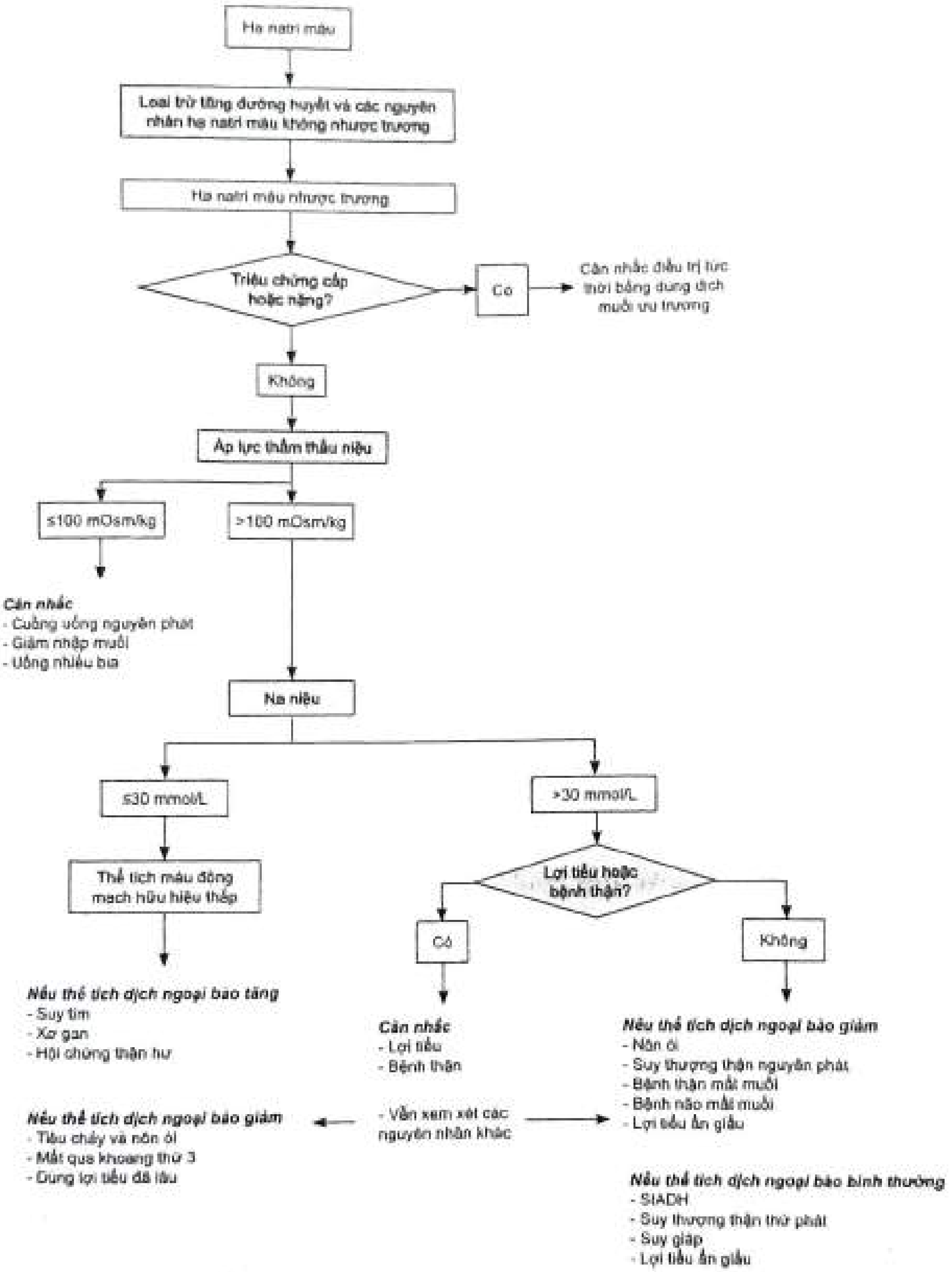
**Bảng 7.** Phân biệt SIADH và bệnh não mất muối

| | **SIADH** | **Bệnh não mất muối** |
|---|---|---|
| Nồng độ urea huyết thanh | Bình thường - thấp | Bình thường - cao |
| Nồng độ acid uric huyết thanh | Thấp | Thấp |
| Thể tích nước tiểu | Bình thường - thấp | Cao |
| Nồng độ Na niệu | >30 mmol/L | >>30 mmol/L |
| Huyết áp | Bình thường | Bình thường - hạ huyết áp tư thế |
| **Áp lực tĩnh mạch trung tâm** | Bình thường | Thấp |

*Nguồn: Spasovski G, 2014*[44].




**Hình 5.** Tiếp cận nguyên nhân hạ natri máu theo trường phái Mỹ. SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion), hội chứng tiết ADH không thích hợp. *Nguồn: Younus U, Goldberg S, 2018*[4].




**Hình 6.** Tiếp cận chẩn đoán hạ natri máu theo trường phái châu Âu. Lợi tiểu: thiazide thường gặp nhất, lợi tiểu tiết kiệm Kali cũng có thể gây hạ natri máu, lợi tiểu quai ít gặp hơn do cơ chế cô đặc nước của thận. *Nguồn: Spasovski G., 2014*[44].

### 3.3. Điều trị

Dựa theo hướng dẫn của châu Âu, thứ tự tiếp cận điều trị hạ natri máu theo mức độ ưu tiên từ trên xuống dưới:

- Triệu chứng nặng.
- Triệu chứng trung bình nặng.
- Hạ natri máu cấp.
- Giảm thể tích tuần hoàn.
- Tăng ECF.

#### *3.3.1. Triệu chứng nặng*

Điều trị giờ đầu bất kể cấp hay mạn:

- NaCl 3% 150 mL truyền tĩnh mạch trong 20 phút, lặp ion đồ rồi tiếp tục truyền tĩnh mạch lặp lại NaCl 3% 150 mL trong 20 phút tiếp theo[44].
- Đối với hướng dẫn của Mỹ, có thể truyền nhanh NaCl 3% 100 mL trong 10 phút x3 lần khi cần. Lưu ý nếu không chắc chắn là cấp hay mạn thì nên áp dụng giới hạn tốc độ điều chỉnh trong hạ natri máu mạn[47].
- Lặp lại bước trên hai lần hoặc đến khi đạt mục tiêu tăng Na máu 5 mmol/L[44].

Nếu triệu chứng cải thiện với Na máu tăng được 5 mmol/L:

- Giữ đường truyền bằng NaCl 0,9% với thể tích tối thiểu cho đến khi bắt đầu điều trị nguyên nhân.
- Giới hạn tăng Na máu trong 24 giờ đầu là 10 mmol/L và giới hạn trong mỗi 24 giờ sau đó là 8 mmol/L cho đến khi Na máu đạt 130 mmol/L.
- Kiểm tra ion đồ sau 6 giờ, 12 giờ và mỗi ngày sau đó cho đến khi nồng độ Na máu ổn định[44].

Nếu triệu chứng không cải thiện với Na máu tăng được 5 mmol/L:

- Tiếp tục lặp lại NaCl 3% với mục tiêu tăng thêm Na máu 1 mmol/L mỗi giờ.
- Ngưng truyền NaCl 3% nếu triệu chứng cải thiện, nồng độ Na máu tăng tổng cộng 10 mmol/L hoặc Na máu đạt 130 mmol/L.
- Tìm thêm nguyên nhân khác gây triệu chứng ngoài hạ natri máu.
- Kiểm tra Na máu mỗi 4 giờ trong lúc còn truyền NaCl 3%[44].

Công thức Adrogué - Madias ước lượng Na thiếu hụt:

$$\Delta(\text{Na+}) = \frac{Na_{truyền} - Na_{máu}}{\text{Tổng lượng nước cơ thể} + 1}$$

Tổng lượng nước cơ thể chiếm khoảng 50% ở nam cao tuổi và 45% ở nữ cao tuổi. Lưu ý mức tăng thực tế có thể vượt quá mức ước lượng[44]. Trong hạ natri máu có triệu chứng nặng hoặc trung bình nặng thì cần điều trị như một cấp cứu bất kể mức độ Na máu trên xét nghiệm hoặc tính cấp mạn. Nguy cơ tổn thương thần kinh nặng và có thể tử vong do phù não là quan trọng hơn nguy cơ hủy myelin thẩm thấu. Ngược lại, khi không có triệu chứng nặng và trung bình nặng thì tiếp cận điều trị hợp lý là tìm và điều trị nguyên nhân gây hạ natri máu[44].

Hơn nữa, việc tăng $P_{Na}$ 5 mmol/L (không vượt qua ngưỡng được xem là giới hạn tăng $P_{Na}$ tối đa trong một ngày ở người bệnh hạ natri máu mạn) là đủ để đảo ngược dấu hiệu lâm sàng của thoát vị não kịp thời và giảm áp lực nội sọ đi 50%. Ngoài ra, khi truyền nhanh dung dịch muối ưu trương, mức tăng $P_{Na}$ máu động mạch sẽ tương đối cao hơn $P_{Na}$ trong máu tĩnh mạch được đo đồng thời. Việc theo dõi $P_{Na}$ qua máu động mạch có lẽ hợp lý hơn vì $P_{Na}$ trong động mạch tiếp xúc với não[3].

### *3.3.2. Triệu chứng trung bình nặng*

- Tìm nguyên nhân và điều trị.
- Ngưng các thuốc (nếu được) và điều chỉnh các yếu tố góp phần gây hạ natri máu.
- NaCl 3% 150 mL truyền tĩnh mạch một lần duy nhất trong 20 phút[44]. Đối với hướng dẫn của Mỹ, có thể truyền tĩnh mạch liên tục NaCl 3% với tốc độ 0,5-2 mL/kg mỗi giờ[47].
- Mục tiêu tăng Na máu 5 mmol/L mỗi 24 giờ.
- Giới hạn tăng Na máu trong 24 giờ đầu là 10 mmol/L và giới hạn trong mỗi 24 giờ sau đó là 8 mmol/L cho đến khi Na máu đạt 130 mmol/L.
- Kiểm tra ion đồ sau 1, 6 và 12 giờ.
- Tìm nguyên nhân khác gây triệu chứng nếu không cải thiện sau khi tăng nồng độ Na máu.
- Điều trị như hạ natri máu có triệu chứng nặng nếu nồng độ Na máu giảm hơn nữa dù đã điều trị nguyên nhân.

### *3.3.3. Hạ natri máu cấp không có triệu chứng nặng hoặc trung bình nặng*

- Đảm bảo nồng độ Na máu đã được đo đúng.
- Ngưng dịch, các thuốc (nếu được) và điều chỉnh các yếu tố góp phần gây hạ natri máu
- Tìm nguyên nhân và điều trị.
- Nếu giảm cấp Na máu >10 mmol/L thì NaCl 3% 150 mL truyền tĩnh mạch một lần duy nhất trong 20 phút.
- Kiểm tra ion đồ sau 4 giờ.

### *3.3.4. Hạ natri máu mạn không có triệu chứng nặng hoặc trung bình nặng*

**Nguyên tắc chung:**

- Ngưng dịch, thuốc không cần thiết và các yếu tố khác gây hạ natri máu.
- Điều trị dựa theo nguyên nhân.
- Đối với hạ natri máu nhẹ, mục tiêu điều trị không nên chỉ tập trung vào tăng nồng độ natri máu.

- Đối với hạ natri máu trung bình hoặc đáng kể:
  + Tránh tăng Na máu >10 mmol/L trong 24 giờ đầu và >8 mmol/L trong mỗi 24 giờ sau đó.
  + Kiểm tra ion đồ mỗi 6 giờ cho đến khi Na máu ổn định[44].

**Tăng ECF:**

- Đối với hạ natri máu nhẹ hoặc trung bình, mục tiêu điều trị không nên chỉ tập trung vào tăng nồng độ natri máu.
- Hạn chế dịch để ngăn ngừa quá tải dịch hơn nữa.
- Không dùng thuốc đối kháng thụ thể vasopressin. Không dùng demeclocycline[44]. Riêng hướng dẫn của Mỹ, vaptan vẫn có thể dùng nhưng cẩn trọng trong xơ gan chỉ dùng khi lợi ích nhiều hơn nguy cơ làm nặng hơn suy gan[47].

**Giảm thể tích tuần hoàn:**

- Phục hồi ECF với NaCl 0,9% hoặc dung dịch tinh thể cân bằng truyền tĩnh mạch với tốc độ 0,5-1,0 mL/kg mỗi giờ.
- Trường hợp rối loạn huyết động cần theo dõi sát và lợi ích hồi sức dịch nhanh chóng lớn hơn nguy cơ của tăng natri máu quá nhanh[44].

**SIADH:**

- Đối với hạ natri máu trung bình hoặc đáng kể:
  + Điều trị hàng đầu: hạn chế dịch nhập.
  + Điều trị hàng hai: tăng lượng chất tan nhập vào hằng ngày bằng 0,25-0,5 g/kg urea mỗi ngày hoặc kết hợp lợi tiểu quai liều thấp và muối ăn.
  + Không dùng lithium hoặc demeclocycline.
- Đối với hạ natri máu trung bình, không khuyến cáo dùng thuốc đối kháng thụ thể vasopressin. Đối với hạ natri máu nặng, không dùng thuốc đối kháng thụ thể vasopressin[44]. Riêng hướng dẫn của Hoa Kỳ, vaptan và demeclocycline vẫn có thể sử dụng như thuốc hàng hai[47].

### *3.3.5. Tốc độ hạ natri máu và cần làm gì nếu natri máu tăng quá nhanh*

- Đối với hướng dẫn của châu Âu, hạ natri máu lại nhanh chóng nếu tăng >10 mmol/L trong 24 giờ đầu hoặc >8 mmol/L trong bất kỳ 24 giờ sau đó[44].
- Đối với hướng dẫn của Hoa Kỳ:
  + Tốc độ tối thiểu là 4-8 mmol/L mỗi ngày và 4-6 mmol/L mỗi ngày (nếu nguy cơ cao ODS)
  + Giới hạn là 10-12 mmol/L mỗi ngày và 8 mmol/L mỗi ngày (nếu nguy cơ cao ODS)[47].
  + Nguy cơ cao ODS: Na máu ≤105 mmol/L, hạ kali máu, nghiện rượu, suy dinh dưỡng, bệnh gan tiến triển[47].

- Đối với hướng dẫn của Mỹ, khi Na máu ban đầu <120 mmol/L:
  + Bù nước tự do hoặc dùng desmopressin sau khi tốc độ điều chỉnh >6-8 mmol/L trong 24 giờ đầu.
  + Ngưng liều vaptan tiếp theo nếu tốc độ điều chỉnh >8 mmol/L.
  + Hạ lại natri máu khi vượt giới hạn kể trên và cân nhắc bổ sung glucocorticoid liều cao (ví dụ dexamethason 4 mg mỗi 6 giờ) trong 24-48 giờ sau khi tăng natri quá nhanh.
  + Hạ lại natri máu bằng:
    - Desmopressin 2-4 µg tĩnh mạch mỗi 8 giờ.
    - Bù nước đường uống hoặc glucose 5% truyền tĩnh mạch: 3 mL/kg/giờ.
    - Kiểm tra ion đồ mỗi giờ cho đến khi nồng độ Na đạt mục tiêu[47].

**Bảng 8.** Lưu ý điều trị hạ natri máu trên người cao tuổi

| Điều trị | Chỉ định | Lưu ý trên người cao tuổi |
|---|---|---|
| Tối ưu hóa kê đơn thuốc | Hạ natri máu do thuốc | Có thể sẽ cần dùng thuốc do bệnh đồng mắc. |
| Muối đẳng trương | Hạ natri máu giảm thể tích | Giảm thể tích thường do bất động, lú lẫn và suy dinh dưỡng. Đánh giá tình trạng thể tích thường khó khăn vì vậy hạ natri máu có thể nặng hơn nếu chẩn đoán sai nguyên nhân. |
| Muối ưu trương | Hạ natri máu nặng do bất kỳ nguyên nhân nào | Cần theo dõi sát. Nguy cơ cao tăng natri máu nhanh quá mức. |
| Hạn chế dịch | SIADH | Dung nạp kém và thất bại cao. Làm nặng hơn hạ natri máu khi nhầm mất nước thành SIADH. |
| Demeclocycline | SIADH | Tác dụng không dự đoán được nên cần rất cẩn trọng do khả năng hồi phục kém. |
| Lợi tiểu | Hạ natri máu tăng thể tích | Có thể làm nặng hơn hạ natri máu do tăng thải natri niệu. |
| Viên muối | Hạ natri máu giảm thể tích | Hiếm khi dùng do muối ăn trong khẩu phần thường là đủ và tổng lượng muối trong cơ thể thường không thấp. |
| Lithium | SIADH | Kết quả không đồng nhất, nguy cơ cao tác dụng phụ và độc tính. |
| Urea | SIADH | Chỉ có sẵn ở vài quốc gia. Vị khó chịu. Nguy cơ cao tăng urea máu. |
| Vaptan | SIADH hoặc tăng thể tích | Nguy cơ mất nước và điều chỉnh natri máu quá mức. Đắt tiền. Chỉ được cấp phép cho SIADH tại châu Âu |

*Nguồn: Soiza RL., 2014[45].*

## 4. TĂNG NATRI MÁU

Tăng natri máu được định nghĩa là nồng độ natri máu >145 mmol/L. Đáp ứng với tăng natri máu, hệ thống kiểm soát nước có 2 đáp ứng nhằm giảm $P_{Na}$ để ngăn teo tế bào não qua thụ thể thẩm thấu ở vùng hạ đồi[49].

- Đáp ứng đầu vào: kích thích khát do thụ thể thẩm thấu gửi tín hiệu đến trung tâm khát. Khi tăng natri máu đáng kể, cần phải tìm nguyên nhân tại sao bệnh nhân không có cảm giác khát hoặc không thể uống nước. Ví dụ, rối loạn tri giác, rối loạn vùng thụ thể thẩm thấu hoặc trung tâm khát (như sau xuất huyết dưới nhện), không thể biểu lộ nhu cầu uống nước (ví dụ: đột quỵ), không thể lấy được nước (ví dụ: bất động), nôn ói tái diễn, tắc nghẽn cơ học đường tiêu hóa trên (ví dụ: u thực quản). Đây là cơ chế bắt buộc cần có để xảy ra tăng natri máu[49]. Người cao tuổi thường giảm cảm giác khát và có thể gặp khó khăn khi tìm nước uống nếu bị phụ thuộc hoạt động chức năng.
- Đáp ứng đầu ra: giảm thiểu mất nước qua đường niệu do thụ thể thẩm thấu gửi tín hiệu tuyến yên sau phóng thích vasopressin[49].
  + Vasopressin được sản xuất từ nhân trên thị và nhân cạnh não thất vùng hạ đồi, sau đó vận chuyển dọc theo sợi trục của con đường trên thị - tuyến yên, đến dự trữ và được phóng thích tại tuyến yên sau. Vasopressin gắn thụ thể V2R trên màng đáy tế bào chính của ống góp, kích thích đưa kênh aquaporin 2 (AQP2) từ nội bào lên màng trong lòng ống thận của tế bào chính[49].
  + Vasopressin làm tăng tính thấm với nước ở ống góp vỏ và tủy, dẫn đến bảo tồn lượng nước và thải lượng nhỏ nước tiểu có nồng độ chất thẩm thấu hiệu quả cao nhất[49].
  + Không có vasopressin hoặc vasopressin không hoạt động được thì lưu lượng nước tiểu được quyết định bởi thể tích dịch lọc đến ống lượn xa trừ cho thể tích nước đã tái hấp thu qua tính thấm nước còn tồn lưu tại ống góp tủy bên trong[49].

### 4.1. Nguyên nhân

Nguyên nhân có thể do cân bằng nước âm hoặc cân bằng natri dương **(Bảng 9)**. Tăng natri máu hầu hết gây giảm ICF nhưng ECF có thể tăng (cân bằng natri dương), bình thường hoặc giảm (cân bằng nước âm, hoặc do cân bằng nước và natri đều âm nhưng mất nước nhiều hơn natri).

**Bảng 9.** Nguyên nhân tăng natri máu

| Mất nước nguyên phát |
| --- |
| **Giảm nước nhập trong vài ngày (thậm chí khi có đáp ứng thận giảm lượng nước tiểu phù hợp)**<br>- Thiếu nước.<br>- Không thể tự tìm nước uống hoặc không thể tự uống nước.<br>- Khiếm khuyết cảm giác khát do thay đổi tri giác, rối loạn tâm lý, hoặc bệnh ảnh hưởng thụ thể thẩm thấu và/hoặc trung tâm khát.<br>- Người cao tuổi có thể do giảm vận động, giảm nhạy cảm với cảm giác khát.<br>**Tăng mất nước (thường gặp nhất)**<br>- Mất qua thận: đái tháo nhạt trung ương, phóng thích vasopressinase từ mô hoại tử, đái tháo nhạt do thận, lợi tiểu thẩm thấu (glucose, urea, nước tiểu lúc này là nhược trương), mất khả năng cô đặc nước tiểu (độ thẩm thấu hiệu quả mô kẽ tủy thận thấp do bệnh gây tổn thương mô kẽ tủy thận hoặc thuốc/bệnh ảnh hưởng quai Henle).<br>- Mất qua đường tiêu hóa: nôn ói (dịch dạ dày và dịch ruột non là dịch nhược trương), tiêu chảy thẩm thấu (mất dịch nhược trương vì chứa chất thẩm thấu hữu cơ như lactulose).<br>- Mất qua da: đổ mồ hôi nhiều (mồ hôi là dịch nhược trương có nồng độ Na 20-30 mmol/L). Mất nước qua mồ hôi xuất phát từ tổng lượng nước cơ thể hơn là ECF và vì nồng độ Na trong mồ hôi thấp nên giảm EABV thường không rõ ràng.<br>- Mất qua đường hô hấp: tăng thông khí. Nước làm ẩm không khí trong phế nang bắt nguồn từ oxy hóa nhiên liệu (tức là nước chuyển hóa) nên sẽ không giảm đáng kể tổng lượng nước cơ thể khi mất qua khí phế nang, trừ khi có tăng thông khí (mất nhiều hơn do bốc hơi nước từ đường dẫn khí trên).<br>**Dịch chuyển nước vào tế bào**<br>- Tăng chất thẩm thấu hiệu quả trong dịch nội bào (ví dụ: co giật, tiêu cơ vân).<br>- Dịch chuyển nước vào lòng ống tiêu hóa do tích tụ lượng lớn chất thẩm thấu trong thức ăn và thời gian di chuyển trong đường tiêu hóa bị chậm lại hoặc tắc nghẽn đường tiêu hóa. |
| **Tăng nhập $Na^+$ nguyên phát (thường gặp nội viện)** |
| - Truyền dịch tĩnh mạch có nồng độ Na+, K+ cao hơn nồng độ của những ion này trong nước tiểu trong khi lợi tiểu thẩm thấu hoặc lợi tiểu nước.<br>- Truyền NaCl hoặc $NaHCO_3$ ưu trương ở bệnh nhân thiểu niệu.<br>- Uống nước chứa nhiều muối. |

*Nguồn: Kamel KS, Halpenrin ML, 2017*[43].

### Công cụ giúp xác định nguyên nhân tăng natri máu

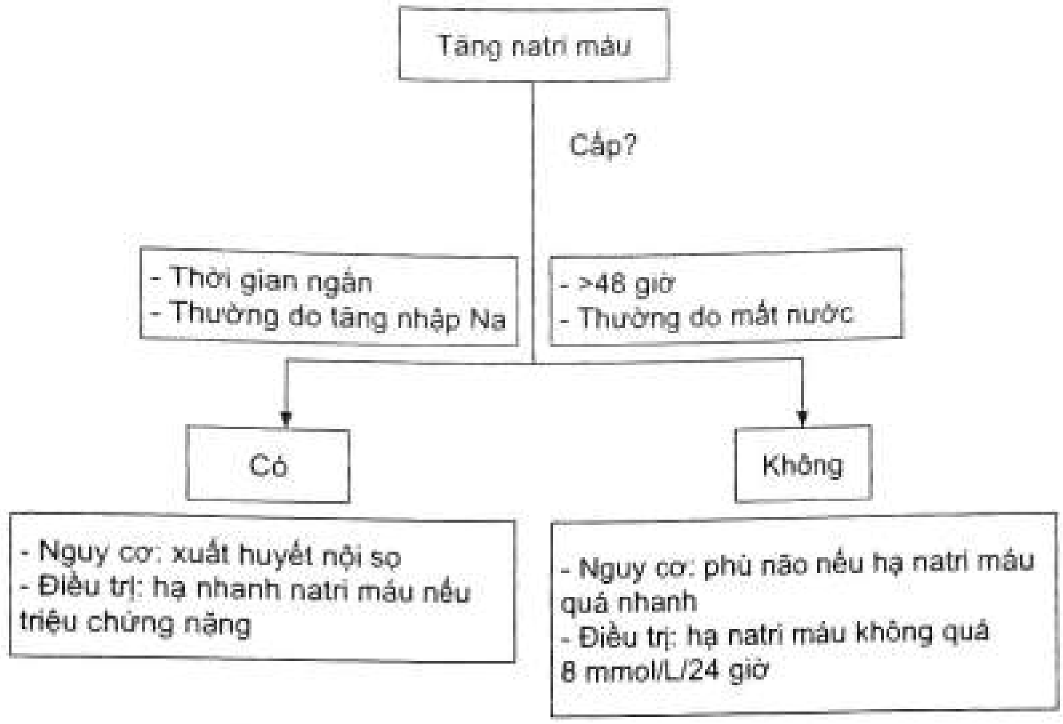
- Cân bằng nước âm: giảm EABV kèm sụt cân.
- Dịch chuyển nước vào tế bào: giảm EABV không kèm sụt cân.
- Cân bằng natri dương (hiếm gặp ở ngoại trú): tăng ECF, không sụt cân, có nguồn nhập natri.

- Giảm nước nhập, mất nước ngoài thận hoặc dịch chuyển nước vào tế bào: do phóng thích vasopressin nên lưu lượng nước tiểu giảm còn khoảng 30 mL/giờ, áp lực thẩm thấu niệu hiệu quả gần đến 600 mOsm/kg $H_2O$.
- Phân biệt mất nước do lợi tiểu nước hay lợi tiểu thẩm thấu:
  + Lợi tiểu nước: áp lực thẩm thấu niệu <250 mOsm/kg $H_2O$ và độ thải chất thẩm thấu <900 mOsm/ngày.
  + Lợi tiểu thẩm thấu: áp lực thẩm thấu niệu >300 mOsm/kg $H_2O$ và độ thải chất thẩm thấu >1.000 mOsm/ngày[49].

Độ thải chất thẩm thấu = áp lực thẩm thấu niệu x lưu lượng nước tiểu

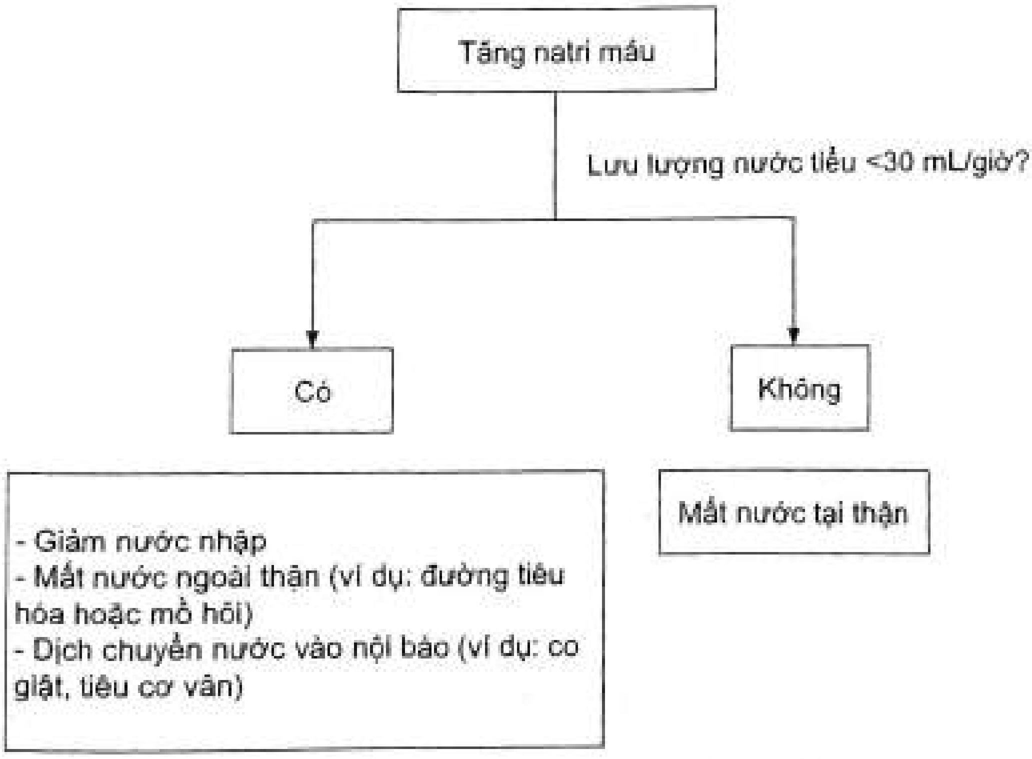
### 4.2. Tiếp cận chẩn đoán[49]

- Bước 1: nhận diện tình trạng cấp cứu trước điều trị, có thể gặp trong:
  + Tăng natri máu cấp (<48 giờ): khi tế bào não giảm kích thước và não teo lại làm kéo căng mạch máu gây vỡ, xuất huyết trong não từng ổ và xuất huyết dưới nhện.
  + Tăng natri máu mạn: rối loạn huyết động do giảm đáng kể EABV.
- Bước 2: dự đoán và ngăn ngừa nguy cơ xảy ra trong điều trị **(Hình 7)**
- Bước 3: xác định tốc độ giảm natri máu
  + Tăng natri máu cấp:
    - Có triệu chứng nặng cần hạ natri máu ít nhất 5% từ mức hiện tại.
    - Không triệu chứng nặng: hạ natri máu chậm hơn (1-2 mmol/L/giờ)
    - Giới hạn hạ natri máu: 12 mmol/L trong 24 giờ đầu.
  + Tăng natri máu mạn: không quá 8 mmol/L/24 giờ, một số tác giả đề nghị 0,5 mmol/L/giờ tuy nhiên cần lưu ý giới hạn này dựa trên nghiên cứu trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu theo dõi trên người trưởng thành chưa ghi nhận phù não khi điều chỉnh nhanh tăng natri máu không kèm tăng đường huyết. Hướng hợp lý hơn là nhắm đến mục tiêu 12 mmol/L trong 24 giờ thay vì tốc độ mỗi giờ. Nếu tốc độ vượt quá giới hạn này thì nên tránh việc điều trị nâng natri máu lên lại[50].
- Bước 4: đánh giá cảm giác khát và đáp ứng thận phù hợp với tăng natri máu **(Hình 8)**.
- Bước 5: chẩn đoán nguyên nhân và tiến hành điều trị dựa vào các công cụ đã đề cập bên trên và **Bảng 9**. Chẩn đoán phân biệt tăng natri máu có lưu lượng nước tiểu cao dựa vào **Hình 9**.



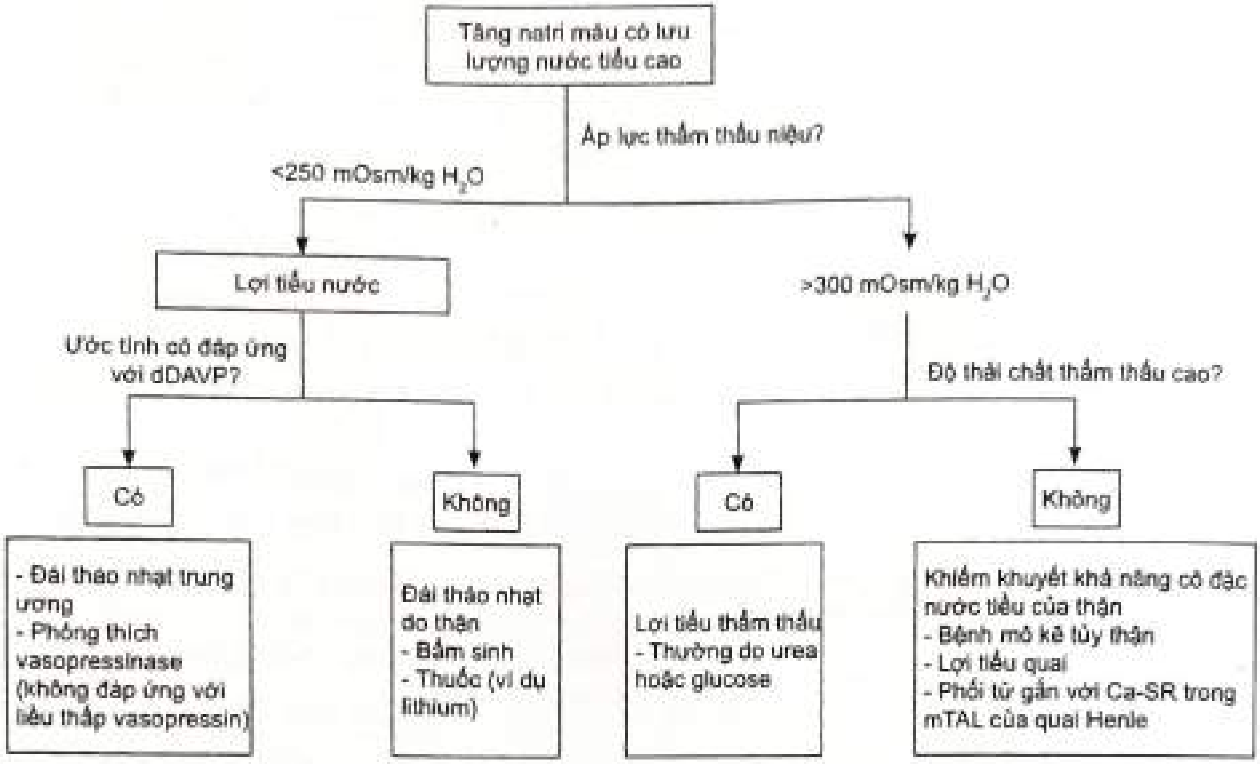

**Hình 7.** Tình trạng cấp cứu trong tăng natri máu.

*Nguồn: Kamel KS, Halpenrin ML, 2017*[49]




**Hình 8.** Đánh giá đáp ứng thận trong tăng natri máu.

*Nguồn: Kamel KS, Halpenrin ML, 2017*[49].




**Hình 9.** Tăng natri máu có lưu lượng nước tiểu cao. Độ thải chất thẩm thấu cao khi >1.000 mOsm/ngày. Ví dụ trường hợp phối gắn với thụ thể cảm nhận canxi (Ca-SR, calcium sensing receptor) ở phần dày nhánh lên quai Henle tủy thận (mTAL, medullary thick ascending limb) gồm ion canxi ở bệnh nhân tăng canxi máu, thuốc cation (gentamycin, cisplatin...). dDAVP, deamino-D-arginine vasopressin. *Nguồn: Kamel KS, Halpenrin ML, 2017*[49].

### 4.3. Điều trị

Điều trị tăng natri máu là nhận biết và điều trị nguyên nhân[4]:

- Tăng nhập natri hoặc cường aldosteron/hội chứng Cushing: ngưng dịch NaCl truyền, lợi tiểu để tránh quá tải dịch, cân nhắc truyền nước tự do.
- Giảm nước nhập hoặc tăng mất nước không nhận biết: bù nước tự do.
- Lợi tiểu thẩm thấu: giải quyết nguyên nhân.
- Đái tháo nhạt
  + Trung ương: dDAVP (deamino-D-arginine vasopressin) 10 - 40 µg xịt mũi chia thành ba lần mỗi ngày hoặc tiêm dưới da/tiêm tĩnh mạch 1 - 2 µg hai lần mỗi ngày.
  + Tại thận: giải quyết nguyên nhân nếu được (bệnh ống thận, dùng lợi tiểu quai lâu dài, bất thường điện giải, ngộ độc lithium), chế độ ăn ít natri kèm lợi tiểu thiazide, chế độ ăn ít protein, NSAID[4].

Công thức Adrogue - Madias cũng có thể áp dụng vào tăng natri máu. Lựa chọn dịch truyền cần tính đến tỷ lệ phần dịch có thể xem như không có điện giải. Dịch thường được sử dụng là dịch glucose 5%, mặc dù khi đồng thời có giảm thể tích. NaCl 0,9% hoặc NaCl 0,45% cũng có thể được sử dụng để bồi hoàn thể tích[49,51].

Công thức tính lượng nước tự do bị mất[4]:

Lượng nước tự do bị mất = Tổng lượng nước cơ thể x [(Na máu/140) - 1]

Tuy nhiên, phải tính thêm vào lượng nước mất tiếp diễn (nhận biết và không nhận biết) vào lượng nước bù[4,51].

## 5. HẠ KALI MÁU

Hạ Kali máu được định nghĩa là nồng độ kali máu <3,5 mmol/L. Hạ kali máu có thể là giả tạo (do tăng bạch cầu quá nhiều >100.000/mm³), giảm lượng nhập (hiếm khi là nguyên nhân đơn độc do thận có thể đáp ứng bù trừ bằng cách hạn chế thải kali đến mức còn 15 mmol/ngày), chuyển dịch vào nội bào, hoặc mất tổng lượng kali cơ thể (ngoài thận hoặc tại thận)[4,52].

Tỷ lệ hạ kali máu mắc phải ngoài cộng đồng khoảng 3%[53], trong đó một nghiên cứu tại Nhật cho thấy tỷ lệ hạ kali máu nặng ở người cao tuổi nhập cấp cứu 0,4%[54]. Bệnh nhân hạ kali máu có thời gian nằm viện dài hơn, tỷ lệ gặp ít nhất 2 bệnh đồng mắc, viện phí và tử vong cao hơn[53]. Yếu tố nguy cơ của hạ kali máu ở người cao tuổi là dùng lợi tiểu quai, hydrochlorothiazide, thuốc đồng vận β, giảm nhập và giới tính nữ[53]; yếu tố nguy cơ hạ kali máu nặng là suy dinh dưỡng, dùng thuốc thảo dược, lợi tiểu[54].

Triệu chứng của hạ kali máu hiếm khi xảy ra trừ khi nồng độ kali máu <3 mmol/L và nếu thay đổi cấp tính thì ảnh hưởng nhiều hơn. Yếu cơ kiểu thần kinh cơ (kèm dị cảm và giảm phản xạ gân cơ do chậm dẫn truyền thần kinh ngoại biên), cảm giác mất sức, chuột rút, táo bón hoặc liệt ruột có thể xuất hiện và thậm chí tiến triển đến ly giải cơ vân hoặc liệt hướng lên khi nồng độ kali < 2 mmol/L[4,5].

Mặc dù ECG không tương quan tốt với nồng độ kali máu, những thay đổi tiến triển vẫn có thể quan sát thấy. Hạ kali máu trung bình có sóng T dẹt, ST chênh xuống, xuất hiện sóng U, kéo dài khoảng QT. Hạ kali máu nặng thấy giảm điện thế, kéo dài khoảng PR và QRS dãn rộng[4,52]. Nhiều rối loạn nhịp có thể xảy ra trong hạ kali máu gồm ngoại tâm thu nhĩ, ngoại tâm thu thất, nhịp chậm xoang, nhịp nhanh kịch phát nhĩ hoặc bộ nối, blốc nhĩ thất và rung thất hoặc nhanh thất[5].

Ngoài ra, hạ kali máu mạn có thể dẫn đến tăng huyết áp, bất dung nạp glucose, thay đổi chức năng thận, kiềm chuyển hóa, tạo sỏi thận canxi[5].

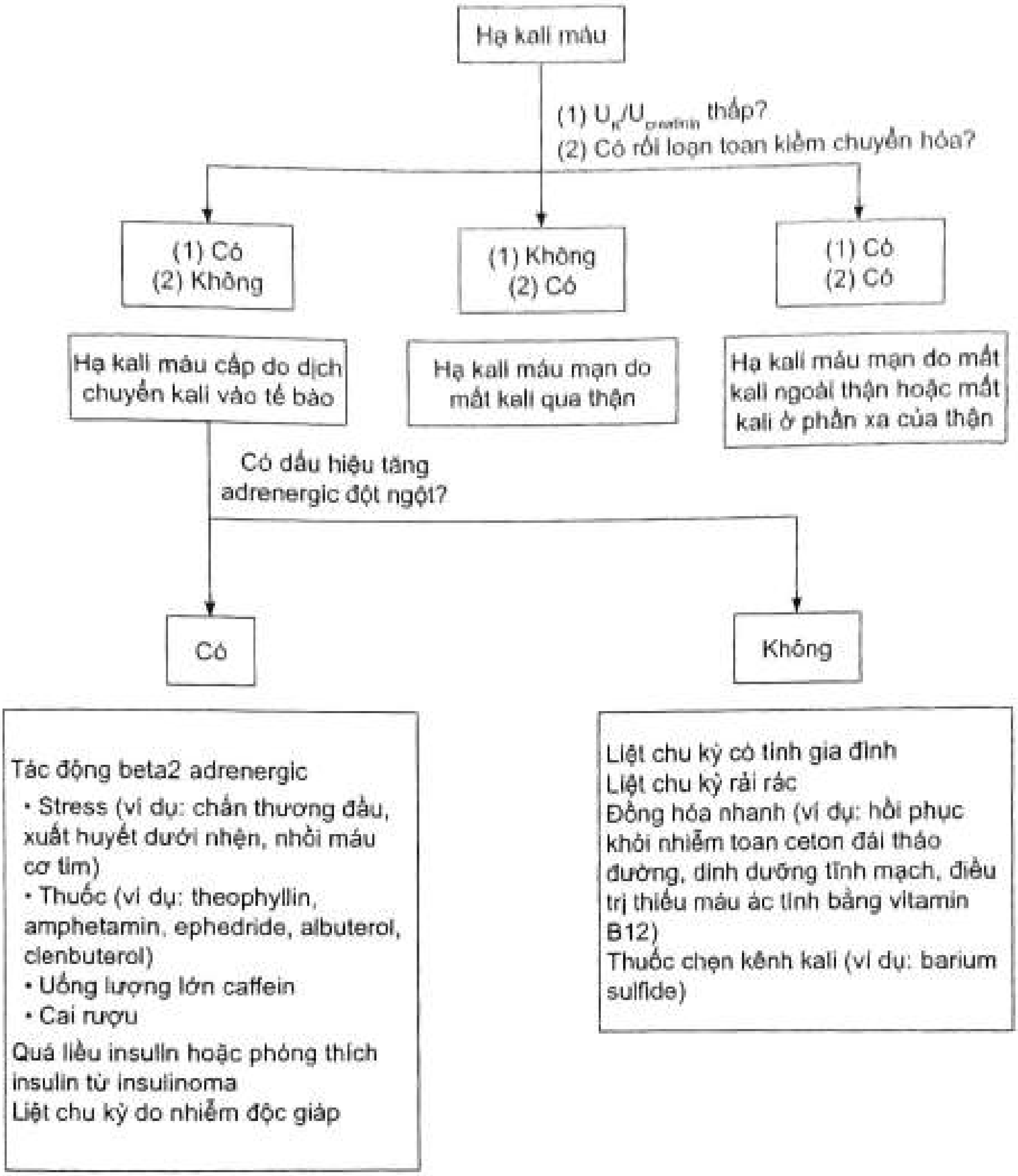
### 5.1. Tiếp cận nguyên nhân

Bước đầu tiên khi đánh giá nguyên nhân là xác định tình trạng chuyển dịch cấp tính ion kali vào tế bào bằng tỷ lệ thải kali qua nước tiểu thấp và không có rối loạn chuyển hóa toan kiềm **(Hình 10)**. Công cụ đánh giá mức thải ion kali trong nước tiểu là tỷ lệ $K^+$ nước tiểu/creatinin nước tiểu một thời điểm ($U_K/U_{creatinin}$). Ở bệnh nhân hạ kali máu cấp do đơn thuần chuyển dịch kali vào tế bào và cho rằng mức thải creatinin thông thường là 1 g (khoảng 10 mmol/ngày), $U_K/U_{creatinin}$ <15 mmol $K^+$/g creatinin (hoặc <1,5 mmol $K^+$/mmol creatinin). Hạn chế của $U_K/U_{creatinin}$ là tỷ lệ này có thể thấp trong trường hợp hạ kali máu mạn do mất kali ngoài thận hoặc mất kali tại thận đã xảy ra gần đây mà hiện tại không còn nữa. Tuy nhiên, trong cả hai trường hợp này, nhiều khả năng sẽ có một rối loạn chuyển hóa[5]. Mức thay đổi kali do chuyển dịch vào nội bào có thể tương đối nhỏ, thường <1 mmol/L nhưng có thể làm nặng hơn hạ kali do nguyên nhân khác[4].

Mức thải ion kali cao bất thường gợi ý có tăng điện tích âm trong lòng ống của phần xa nephron, gây ra do tăng số lượng ENaC hoạt động trên bề mặt hướng về lòng ống của tế bào chính. Công cụ lâm sàng dùng để xác định tăng hoạt tính của ENaC là đánh giá EABV và sự hiện diện của tăng huyết áp. Đo nồng độ renin máu và aldosteron máu cũng giúp chẩn đoán phân biệt[5].

Sau khi xác định nguyên nhân chính gây hạ kali là chuyển dịch cấp tính kali vào tế bào, bước tiếp theo là xác định liệu nguyên nhân có do sự tăng đột ngột adrenergic. Biểu hiện thường là nhịp tim nhanh, áp lực mạch lớn, và tăng huyết áp tâm thu. Nhận diện nhóm bệnh nhân này rất quan trọng vì dùng thuốc chẹn β không chọn lọc có thể gây tăng nồng độ kali máu nhanh mà không cần truyền lượng lớn KCl, vì vậy tránh nguy cơ tăng kali máu dội ngược khi yếu tố gây dịch chuyển kali vào nội bào mất đi[5].

- Sự tăng đột ngột adrenergic có thể chia thành nguồn gốc tác động của $\beta_2$ - adrenergic là ngoại sinh hay nội sinh[5].
  + Ngoại sinh: sử dụng lặp đi lặp lại lượng lớn albuterol để giảm co thắt phế quản, uống lượng lớn caffein (café, cacao, chocolate)[5].
  + Nội sinh: tình trạng stress cấp tính (chấn thương đầu, xuất huyết nội sọ, nhồi máu cơ tim, viêm tụy cấp, cai rượu), liệt chu kì do nhiễm độc giáp (nam trẻ, người gốc Á), rối loạn gây phóng thích adrenergic nội sinh kéo dài (hạ đường huyết do quá liều insulin, insulinoma, pheochromocytoma)[5].
- Khi không có tăng đột ngột adrenergic, cần nghi ngờ liệt chu kì có tính gia đình, liệt chu kì rải rác, tình trạng tăng đồng hóa mạnh mà không bù đủ kali (ví dụ: bệnh nhân hồi phục khỏi toan ceton đái tháo đường được bù dinh dưỡng tĩnh mạch, bệnh nhân thiếu máu ác tính mới điều trị với vitamin B12) hoặc có chất chẹn kênh ion kali (ví dụ: barium sulfide)[5].

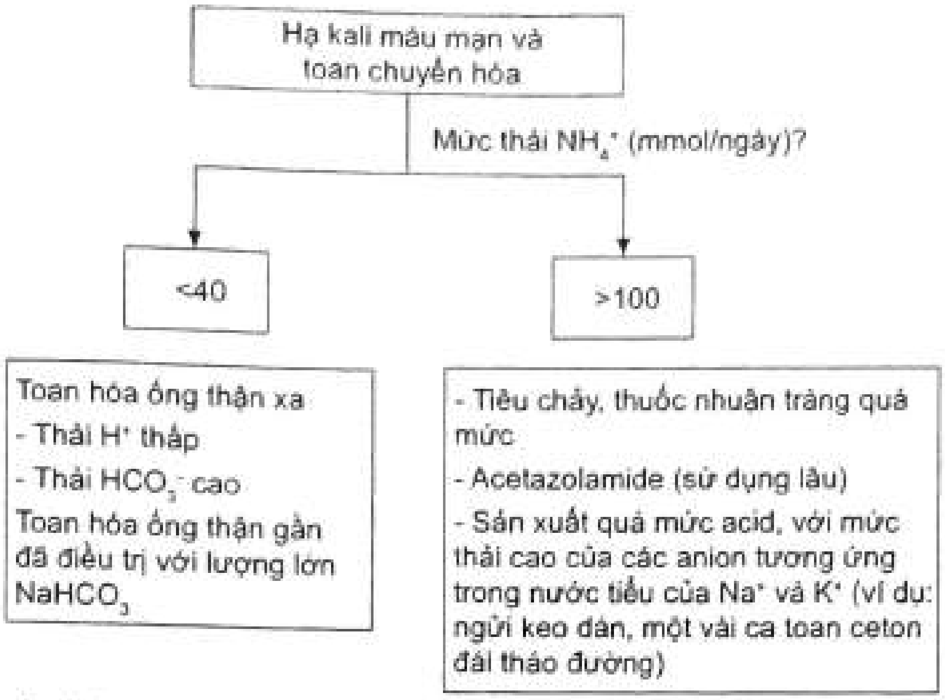



**Hình 10.** Tiếp cận nguyên nhân chính gây hạ kali máu có phải do dịch chuyển kali vào tế bào. *Nguồn: Kamel KS, Halpenrin ML, 2017[5].*

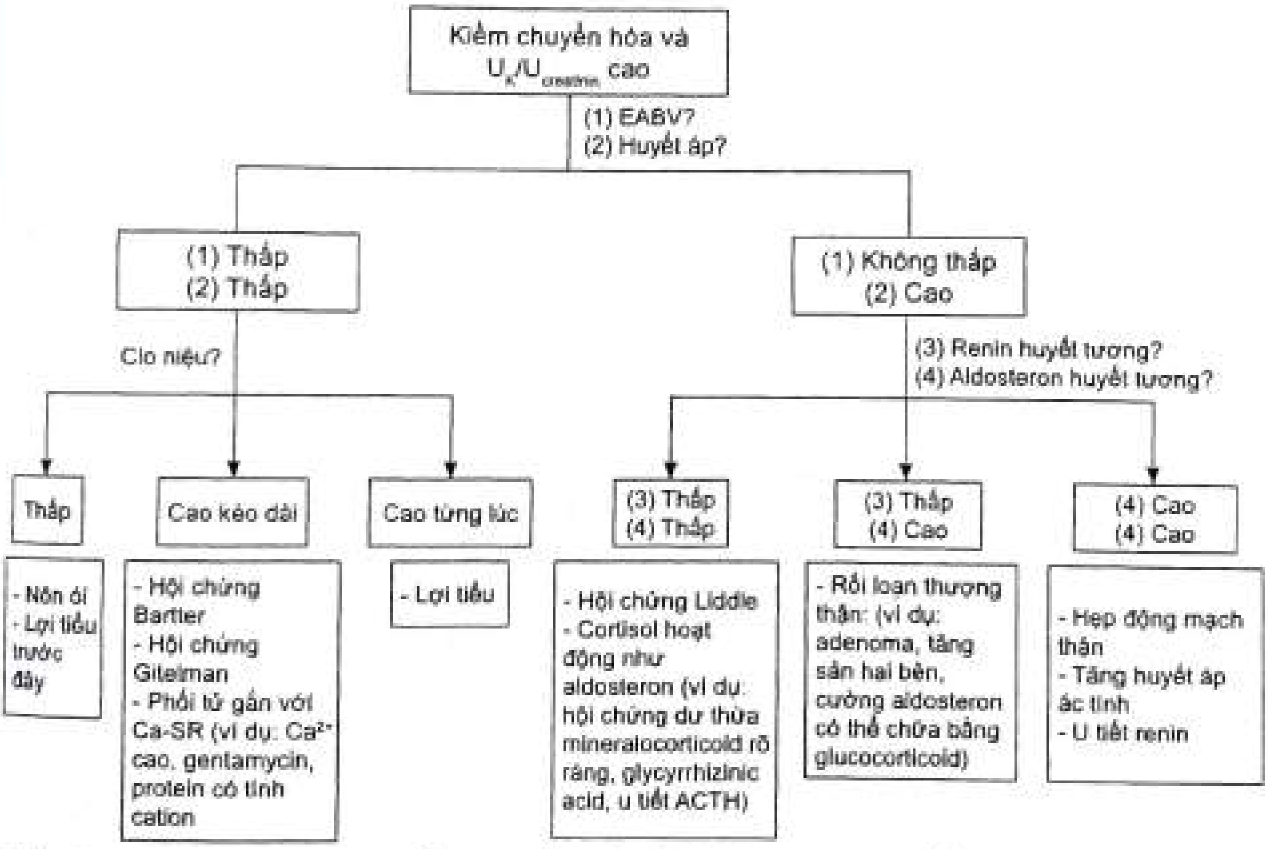
Khi tiếp cận hạ kali máu mạn, bước đầu tiên là xác định tình trạng toan kiềm máu:

- Toan chuyển hóa (thường là toan chuyển hóa tăng clo máu) có thể chia làm 2 nhóm dựa vào mức thải ammoni ($NH_4^+$) trong nước tiểu (có thể tính dựa vào độ khoảng trống thẩm thấu niệu) **(Hình 11)**[5].
  + Mức thải $NH_4^+$ trong 24 giờ = ($U_{NH4}/U_{creatinin}$) x mức thải ước đoán của creatinin trong 24 giờ
    - Mức thải ước đoán của creatinin trong 24 giờ = 20 mg/kg (0,2 mmol/kg) ở nam hoặc 15 mg/kg (0,15 mmol/kg) ở nữ
    - $U_{NH4}$ = khoảng trống thẩm thấu niệu/2
    - Khoảng trống thẩm thấu niệu = Áp lực thẩm thấu niệu đo được - Áp lực thẩm thấu niệu ước tính
    - Áp lực thẩm thấu niệu ước tính = 2 ($U_{Na}$ + $U_K$) + $U_{glucose}$ + $U_{urea}$
- Kiềm chuyển hóa: tiếp theo xác định vị trí mất ion kali là tại thận hay ngoài thận dựa trên mức thải kali qua trong nước tiểu ($U_K/U_{creatinin}$) **(Hình 12)**[5].
  + Nếu $U_K/U_{creatinin}$ giảm thì khả năng mất kali ngoài thận (mồ hôi, đường tiêu hóa) hoặc có thể do mất kali tại thận cách xa thời điểm hiện tại (sử dụng lợi tiểu trước đây).
  + Nếu $U_K/U_{creatinin}$ cao thì khả năng mất kali tại thận.
  + Trong trường hợp này, mục tiêu là xác định nguyên nhân gây tăng tái hấp thu $Na^+$ tạo điện tích ở phần xa nephron vỏ thận. Nhóm bệnh nhân có EABV thấp gây phóng thích aldosteron (tăng thứ phát) và do đó tăng số lượng ENaC thì thường không có tăng huyết áp, trong đó gặp nhiều nhất là lợi tiểu. Có thể sử dụng ion đồ niệu để chẩn đoán phân biệt ở nhóm hạ kali máu có EABV thấp **(Bảng 10)**. Nhóm còn lại là bệnh có tăng nguyên phát hoạt động ENaC nên EABV không thấp và huyết áp thường cao, gồm cường aldosteron cường renin máu nguyên phát, cường aldosteron nguyên phát, các rối loạn mà cortisol hoạt động như một mineralocorticoid. Đo renin và aldosteron huyết tương có thể giúp chẩn đoán phân biệt **(Bảng 11)**.

Hạ magie máu ($Mg^{2+}$) máu thường liên quan đến hạ kali máu. Mối liên hệ này nhiều khả năng do bệnh nguyên gây mất cả $Mg^{2+}$ và $K^+$ (ví dụ: tiêu chảy, lợi tiểu, hội chứng Gitelman). Đào thải $K^+$ ở phần xa nephron vỏ thận qua trung gian ROMK bị ức chế bởi ion $Mg^{2+}$ nội bào. Giảm nồng độ nội bào của $Mg^{2+}$ tự do gây ra bởi thiếu hụt ion $Mg^{2+}$ sẽ giải ức chế ROMK. Tuy nhiên, thiếu $Mg^{2+}$ đơn độc không nhất thiết sẽ gây hạ kali máu vì cần có tăng tốc độ tái hấp thu $Na^+$ tạo điện tích để tăng thải $K^+$ [5].




**Hình 11.** Hạ kali máu mạn và toan chuyển hóa. *Nguồn: Kamel KS, Halpenrin ML, 2017*[5].




**Hình 12.** Hạ kali máu mạn với kiềm chuyển hóa có $U_K/U_{creatinin}$ cao. *Nguồn: Kamel KS, Halpenrin ML, 2017*[5]. EABV (effective arterial blood volume), thể tích máu động mạch hiệu quả; Ca-SR (calcium ion-sensing receptor), thụ thể cảm nhận ion canxi.

**Bảng 10.** Ion đồ niệu trong chẩn đoán phân biệt hạ kali máu có EABV thấp

| | **Ion đồ niệu** | |
|---|---|---|
| Bệnh lý | **$Na^+$** | **$Cl^-$** |
| Nôn ói | | |
| Gần đây | Cao | Thấp |
| **Đã lâu** | Thấp | Thấp |
| Lợi tiểu | | |
| Gần đây | Cao | Cao |
| **Đã lâu** | Thấp | Thấp |
| Tiêu chảy hoặc thuốc nhuận tràng quá mức | Thấp | Cao |
| Hội chứng Bartter hoặc Gitelman | Cao | Cao |

Thấp: <15 mmol; Cao: >15 mmol/L. *Nguồn: Kamel KS, Halpenrin ML, 2017*[5]

**Bảng 11.** Renin và aldosteron huyết tương để đánh giá hạ kali máu do bệnh lý hoạt hóa ENaC nguyên phát

| | **Renin** | **Aldosteron** |
|---|---|---|
| Cường aldosteron nguyên phát | Thấp | Cao |
| Cường aldosteron có thể điều trị bằng glucocorticoid | Thấp | Cao |
| Hẹp động mạch thận | Cao | Cao |
| Tăng huyết áp ác tính | Cao | Cao |
| U tiết renin | Cao | Cao |
| Hội chứng Liddle | Thấp | Thấp |
| Rối loạn mà cortisol hoạt động như một mineralocorticoid | Thấp | Thấp |

*Nguồn: Kamel KS, Halpenrin ML, 2017*[5].

### 5.2. Điều trị

Có hai tình huống đe dọa tính mạng liên quan đến hạ kali máu là rối loạn nhịp và yếu cơ nặng ảnh hưởng cơ hô hấp, đặc biệt khi hiện diện toan chuyển hóa. Mục tiêu điều trị lúc này là nâng kali máu càng nhanh càng tốt đến mức khoảng 3 mmol/L. Vì cần truyền lượng lớn kali trong khoảng thời gian ngắn nên sẽ cần dung dịch có nồng độ kali cao và truyền qua tĩnh mạch trung tâm, theo dõi nhịp tim và ion đồ nhiều lần. Trong tình huống cấp cứu, có thể dùng tĩnh mạch ngoại biên lớn trong khi chờ thiết lập đường truyền trung tâm[5]. Trong tình huống không cấp cứu, điều trị sẽ dựa vào nguyên nhân. Thông thường, nếu kali máu giảm 1 mmol/L thì tổng lượng kali giảm đi khoảng 200 - 400 mmol. Hiện tại chưa có mối liên hệ định lượng hữu ích giữa nồng độ kali máu và tổng lượng kali thiếu hụt trong cơ thể. Đường uống được ưu tiên lựa chọn và một số yếu tố cần dùng đường tĩnh mạch gồm điều trị khẩn cấp, tri giác, rối loạn tiêu hóa[5]. Viên bù kali uống hầu hết là phóng thích chậm. Liều kali uống thông thường là 40 mEq và có thể dùng mỗi 4 giờ. Mặc dù thường dung nạp tốt, thuốc đôi khi gây loét tiêu hóa và có thể gây hẹp ống tiêu hóa do nồng độ kali tại chỗ cao. Ngoài ra, kali có thể bù qua dạng tinh thể là muối thay thế bổ sung kali (14 mmol $K^+$/g muối) cũng được dung nạp tốt. Tăng nhập kali qua thức ăn (chuối, nước ép trái cây) thường được đưa ra mặc dù không hiệu quả hay hợp lý để bù kali. Lý do là tỷ lệ $K^+$ trên calori của chuối rất thấp[5,52].

Các nguyên tắc bù kali tĩnh mạch như sau:

- Nguyên tắc là dịch truyền không chứa glucose hoặc $HCO_3^-$ vì có thể gây dịch chuyển kali vào tế bào. Lý tưởng là nên pha kali chloride với natri clorua 0,9%[52].
- Nồng độ kali tối đa được truyền qua tĩnh mạch ngoại biên là 40 mEq/L (tránh viêm tĩnh mạch) và tĩnh mạch trung tâm là 100 mEq/L[52].
- Tốc độ tối đa không quá 60 mEq/giờ[5].
- Cần luôn tìm hạ magie máu để điều chỉnh thì mới bù hiệu quả kali[52].

Cần lưu ý nguy cơ tăng kali máu khi bù kali kéo dài ở những bệnh nhân suy thận, đái tháo đường, dùng thuốc chẹn hệ renin - angiotensin - aldosterone, thuốc chẹn β, thuốc kháng viêm không steroid. Nên theo dõi kali sát ở những bệnh nhân này[5].

## 6. TĂNG KALI MÁU

Tăng kali máu được định nghĩa là nồng độ kali máu >5,0 mmol/L[52]. Tỷ lệ tăng kali máu mắc phải ngoài cộng đồng ở người cao tuổi khoảng 3%, trong đó các yếu tố nguy cơ là sử dụng thuốc (NSAID, spironolacton, thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin), ít nhất 2 bệnh đồng mắc, giới tính nữ, tổn thương thận[55]. Tăng kali máu ở người cao tuổi còn tương quan thuận với thời gian nằm viện, tử vong do mọi nguyên nhân, chi phí điều trị và số bệnh đồng mắc[55].

Trước khi xác định tăng kali máu thật sự, cần loại trừ tăng kali máu giả tạo do dịch chuyển $K^+$ khỏi tế bào ngay trước khi hoặc sau khi lấy máu tĩnh mạch. Nguyên nhân gồm nắm chặt tay quá mức khi lấy máu (tăng phóng thích $K^+$ do co cơ), tán huyết khi lấy máu, tăng bạch cầu (>50.000/mm³, do vỡ tế bào bạch cầu khi lấy máu, đặc biệt trong bệnh bạch cầu), tăng tiểu cầu (>1.000.000/mm³, do phóng thích $K^+$ từ tiểu cầu trong quá trình đông máu), suy mòn (do rối loạn hệ thống ống T trong cơ vân), một số phân nhóm của tăng kali máu giả tạo di truyền (do tăng tính thấm thụ động ion $K^+$ của hồng cầu gây tăng kali máu giả nếu ống máu để ở nhiệt độ phòng một thời gian)[4,7].

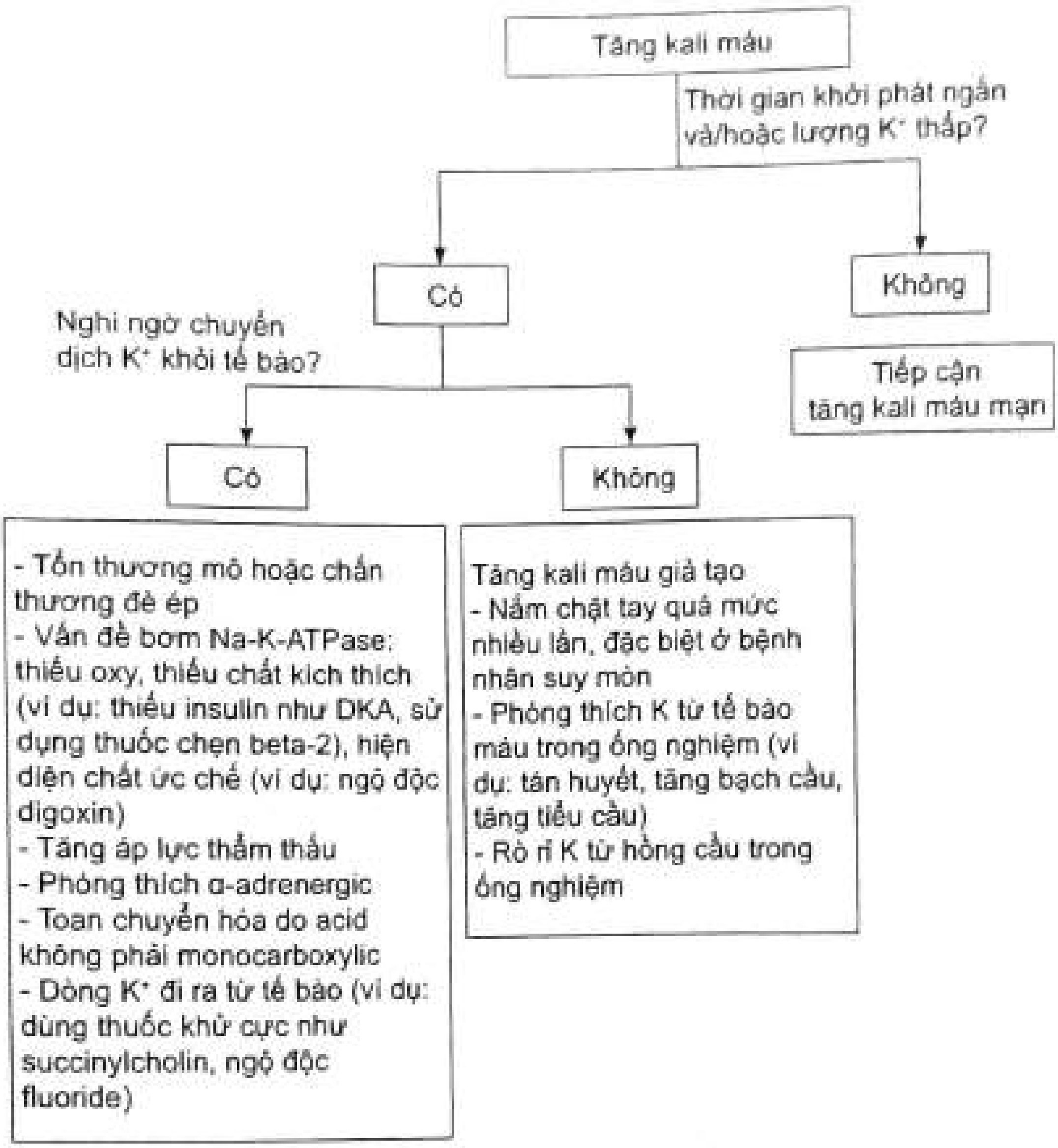
Tăng kali máu là một cấp cứu nội khoa chủ yếu do hậu quả trên tim và cần điều trị kịp thời vì thậm chí chỉ cần thay đổi nhỏ trên ECG do tăng kali máu cũng có thể diễn tiến xấu nhanh chóng thành rối loạn nhịp nguy hiểm. Tình trạng tăng kali máu ảnh hưởng lên tim có thể chia thành 2 tác động do tái cực nhanh và do khử cực chậm. Trong pha 4 của điện thế hoạt động (tương ứng tâm trương) trong tim, màng tế bào có tính thấm cao nhất với $K^+$ và tương đối không với các ion khác nên điện thế màng lúc nghỉ được quyết định bởi cân bằng điện thế ion $K^+$ qua màng tế bào. Trong tăng kali máu, tỷ lệ nồng độ $K^+$ nội bào so với ngoại bào bị giảm vì vậy điện thế màng lúc nghỉ sẽ bớt âm đi[7].

Khả năng mở kênh $Na^+$ nhanh trong pha 0 của điện thế hoạt động liên quan đến điện thế màng tại thời điểm khởi đầu khử cực. Nếu điện thế màng lúc nghỉ ít âm hơn thì có ít kênh $Na^+$ được mở khi khử cực, giảm dòng $Na^+$ đi vào nội bào và giảm độ dốc của điện thế hoạt động, sau đó gây ra giảm dẫn truyền trong cơ tim kèm với kéo dài tiến triển sóng P, khoảng PR và QRS dãn rộng. Kênh chỉnh lưu ion $K^+$ trì hoãn nhanh $I_{Kr}$ (rapid delayed rectifier $K^+$ ion channel) đóng vai trò chính làm dòng $K^+$ ra khỏi tế bào trong pha 3 điện thế hoạt động (pha tái cực nhanh). Nồng độ $K^+$ ngoại bào tăng thì độ dẫn của ion $K^+$ qua kênh này tăng để tống nhiều $K^+$ ra khỏi tế bào hơn trong cùng một khoảng thời gian, gây rút ngắn thời gian tái cực và biểu hiện bằng ST chênh xuống, T cao nhọn và khoảng QT ngắn khi tăng kali máu nhẹ[7].

Các biểu hiện sớm nhất trên ECG của tăng kali máu (>5,5 mmol/L) là xuất hiện sóng T cao nhọn, đối xứng hình túp lều có đáy hẹp. Sóng T này có thời gian tương đối ngắn, giúp phân biệt với sóng T rộng trong nhồi máu cơ tim hoặc xuất huyết nội sọ. Khi $K^+$ máu >6,5 mmol/L, biểu hiện chậm dẫn truyền trở nên rõ hơn: sóng P phẳng và rộng (chậm dẫn truyền xoang nhĩ), khoảng PR kéo dài (chậm dẫn truyền nhĩ thất), và phức bộ QRS dãn rộng (chậm dẫn truyền nội thất), phức bộ QRS có thể có dạng block nhánh phải hoặc trái. Khi $K^+$ máu đạt 8 - 9 mmol/L, sóng P có thể biến mất (ngưng nhĩ), QRS tiếp tục dãn rộng và thậm chí hòa lẫn với sóng T tạo sóng hình sin điển hình. Khi $K^+$ máu tiếp tục tăng đạt 10 mmol/L, dẫn truyền xoang thất bị mất, có thể xuất hiện rung thất và vô tâm thu. Tuy nhiên, cần lưu ý mối tương quan giữa nồng độ $K^+$ tuyệt đối và thay đổi ECG chỉ dựa trên thí nghiệm động vật khi truyền cấp tính ion $K^+$. Có sự khác biệt lớn về mối tương quan này và độc tính trên tim của tăng kali máu ở các bệnh nhân khác nhau do thời gian khởi phát tăng kali máu, bệnh tim có sẵn, hạ canxi máu, toan máu và/hoặc hạ natri máu đồng thời. Vì vậy, nên điều trị tăng kali máu nặng >7,0 mmol/L) khi không có biến đổi ECG và nồng độ kali máu >6,5 mmol/L kèm hạ canxi máu, toan máu và/hoặc hạ natri máu như một cấp cứu nội khoa[7].

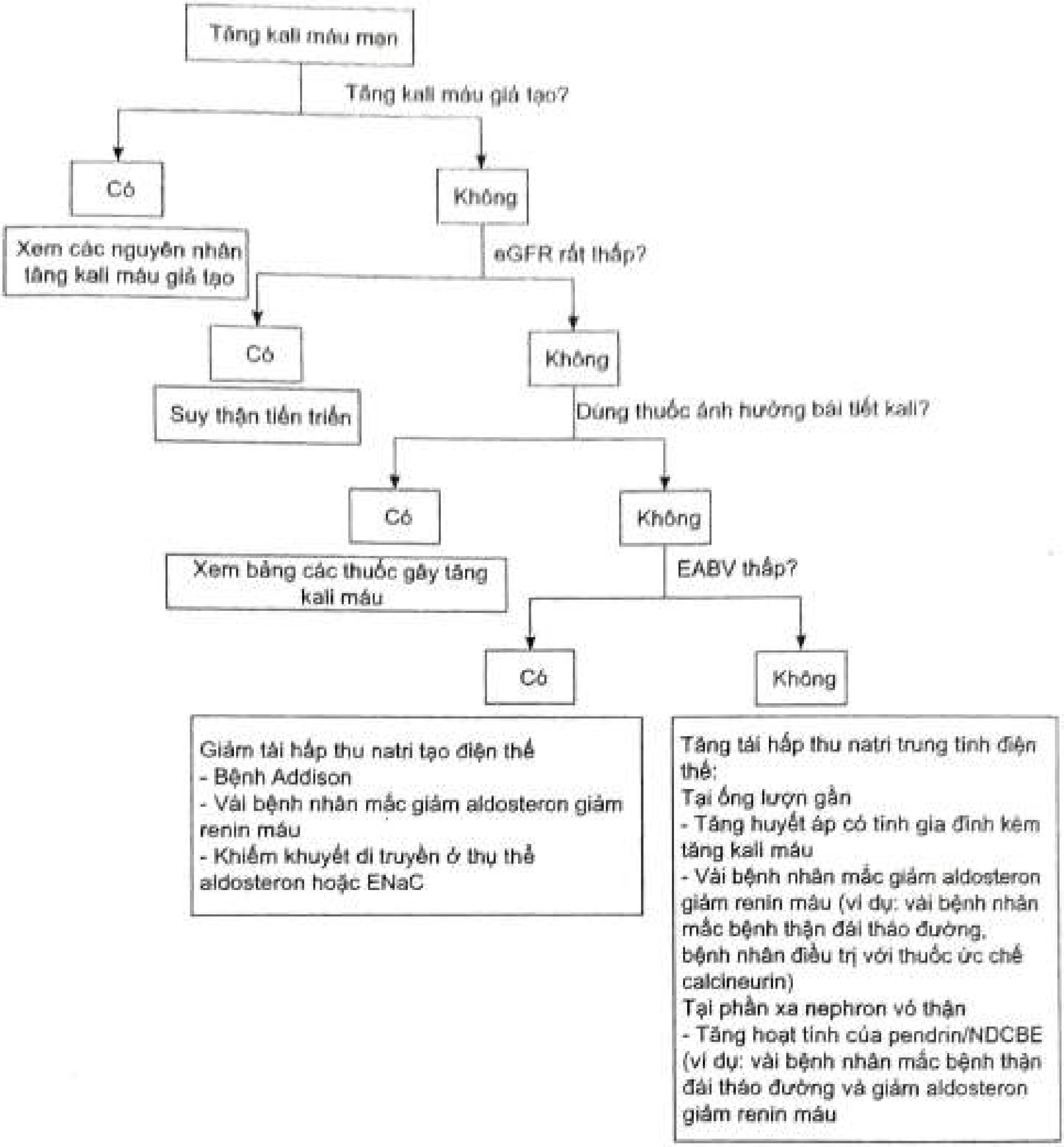
### 6.1. Tiếp cận nguyên nhân

Nếu tăng kali máu xuất hiện trong thời gian ngắn hoặc trong khoảng thời gian giảm nhập kali thì nguyên nhân nhiều khả năng do chuyển dịch $K^+$ ra khỏi tế bào cấp tính, gặp trong phóng thích từ tế bào bị phá hủy hoặc bệnh lý gây giảm điện thế âm nội bào **(Hình 13)**[7].




**Hình 13.** Xác định nguyên nhân tăng kali máu có phải do chuyển dịch $K^+$ ra khỏi tế bào. *Nguồn: Kamel KS, Halperin ML, 2017*[7].

Ở bệnh nhân tăng kali máu mạn, trước hết cần loại trừ tăng kali máu giả tạo **(Hình 14)**. Sau đó, xác định liệu mức thải $K^+$ đủ cao ở bệnh nhân tăng kali máu mạn. Người bệnh thường nếu nhập một lượng lớn $K^+$ có thể tăng mức thải $K^+$ trong nước tiểu lên đến hơn 200 mmol/ngày mà chỉ tăng nhẹ kali máu. Vì vậy, bệnh nhân tăng kali máu mạn có khiếm khuyết trong bài tiết $K^+$ ở thận. Trong tình trạng ổn định, bệnh nhân tăng kali máu mạn thải lượng ion $K^+$ nhập từ đường miệng (trừ đi lượng $K^+$ mất qua phân) nhưng có tăng kali máu. Vì vậy, giá trị của việc đánh giá mức thải $K^+$ ở những bệnh nhân này là đánh giá vai trò của $K^+$ nhập trong mức độ nặng của tăng kali máu và cần thiết phải thu thập nước tiểu 24 giờ hơn là chỉ dùng $U_K/U_{creatinin}$ của nước tiểu một thời điểm do tính dao động ngày đêm trong bài tiết $K^+$ [7].




**Hình 14.** Tiếp cận tăng kali máu mạn. EABV (effective arterial blood volume), thể tích máu động mạch hiệu quả. *Nguồn: Kamel KS, Halpenrin ML, 2017*[7].

Tiếp theo, cần xác định nguyên nhân cơ bản gây khiếm khuyết bài tiết $K^+$ tại thận thông qua lần lượt các câu hỏi sau (**Hình 14**):

- Có suy thận mạn tiến triển? (do giảm thải $K^+$)[7].
- Có dùng thuốc ảnh hưởng bài tiết $K^+$ tại thận? **(Bảng 12)**[7].

- Có rối loạn gây ra giảm tái hấp thu $Na^+$ qua ENaC tại phần xa nephron vỏ thận?
  + Lượng $Na^+$ đến phần xa nephron vỏ thận là rất ít do giảm EABV.
  + Tổn thương làm giảm số lượng ENaC hoạt động tại màng của tế bào chính hướng về lòng ống do giảm tác động aldosteron (suy thượng thận) hoặc khiếm khuyết phân tử thụ thể aldosteron hoặc ENaC. Nhóm bệnh này sẽ có EABV thấp, mức thải $Na^+$ và $Cl^-$ trong nước tiểu cao hơn ước tính trong tình trạng EABV thấp, và renin huyết tương cao. Đo nồng độ aldosteron huyết tương cũng hỗ trợ xác định nguyên nhân.
  + EABV thấp, nồng độ aldosteron huyết tương thấp, renin huyết tương thấp có thể do sự phá hủy hoặc khiếm khuyết sinh tổng hợp tại phức hợp cận cầu thận dẫn đến renin thấp và do đó aldosteron thấp. Bệnh nhân thuộc phân nhóm này của hội chứng giảm aldosteron giảm renin máu sẽ có tăng đáng kể mức thải $K^+$ khi dùng mineralocorticoid ngoại sinh[7].
- Có rối loạn tăng tái hấp thu $Na^+$ trung tính điện thế tại ống lượn xa?
  + Những bệnh nhân này sẽ có tăng EABV, tăng huyết áp, nồng độ renin và aldosteron máu bị ức chế (giảm aldosteron giảm renin máu). Tăng huyết áp và tăng kali máu thường đáp ứng tốt với lợi tiểu thiazide.
  + Hội chứng tăng kali máu có tính gia đình kèm tăng huyết áp (còn gọi là giảm aldosteron giả tạo típ 2 hoặc hội chứng Gordon).
  + Bệnh thận đái tháo đường
  + Dùng thuốc ức chế calcineurin[7].
- Có rối loạn tăng tái hấp thu $Na^+$ trung tính điện thế tại phần xa nephron vỏ thận?
  + Tăng song song hoạt tính vận chuyển của pendrin và NDBCE. Đây có thể là cơ chế sinh lý bệnh từng được cho là "hội chứng shunt chloride". Những bệnh nhân này sẽ có tăng EABV, nồng độ renin và aldosteron máu bị ức chế (giảm aldosteron giảm renin máu). Một số ví dụ gồm vài bệnh nhân bị bệnh thận đái tháo đường và giảm aldosteron giảm renin máu7.
  + Tốc độ lưu lượng thấp tại đoạn cuối phần xa nephron vỏ thận góp phần vào tăng kali máu?
  + Vì quá trình tái hấp thu urea tại thận nên một tỷ lệ lớn chất thẩm thấu đến đoạn cuối phần xa nephron vỏ thận là urea. Chế độ ăn ít protein có thể làm giảm lượng urea tái hấp thu và vì vậy giảm tốc độ dòng tại đoạn cuối phần xa nephron. Nếu mức thải urea thấp thì tốc độ dòng tại đoạn cuối phần xa nephron vỏ thận thấp có thể góp phần làm nặng tăng kali máu. Giảm EABV, sử dụng lợi tiểu hoặc mất NaCl ngoài thận (ví dụ: tiêu chảy) có thể gây giảm tốc độ dòng[7].

Lưu ý rằng, có thể nhiều hơn một nguyên nhân cùng hiện diện trên một bệnh nhân[7].

**Bảng 12.** Thuốc ảnh hưởng bài tiết kali ở thận

| |
|---|
| Thuốc gây suy thận cấp hoặc viêm ống thận mô kẽ cấp |
| Thuốc ảnh hưởng hệ renin - angiotensin - aldosteron<br>Ví dụ: thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), thuốc chẹn renin trực tiếp, thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin |
| Thuốc ức chế tổng hợp aldosteron<br>Ví dụ: heparin, ketoconazole |
| Thuốc chẹn thụ thể aldosteron<br>Ví dụ: spironolacton, eplerenon |
| Thuốc chẹn ENaC tại phần xa nephron vỏ thận<br>Ví dụ: amiloride, trimethoprim |
| Thuốc ảnh hưởng hoạt hóa ENaC qua phân cắt bởi protein ly giải<br>Ví dụ: nafamostat mesylate |

*Nguồn: Kamel KS, Halpenrin ML, 2017[7].*

## 6.2. Điều trị

### 6.2.1. Tăng kali máu cấp cứu

Mối nguy hiểm lớn nhất của tăng kali máu là xuất hiện rối loạn nhịp tim đe dọa tính mạng. Vì thậm chí thay đổi ECG nhẹ cũng có thể diễn tiến nhanh chóng đến rối loạn nhịp nguy hiểm nên bất kỳ bệnh nhân có bất thường ECG liên quan đến tăng kali máu nên được điều trị như một cấp cứu nội khoa[7].

Vì một vài bệnh nhân có thể xuất hiện rối loạn nhịp tim hoặc thậm chí ngưng tim mà không có thay đổi ECG ban đầu do tăng kali máu nên tăng kali máu nặng (>7,0 mmol/L) nên được điều trị như một cấp cứu ngay cả khi không có thay đổi ECG và có lẽ ngưỡng điều trị cần thấp hơn nữa (>6,5 mmol/L) khi có hạ canxi máu, toan máu, và/hoặc hạ natri máu[7].

#### *6.2.1.1. Ổn định màng tế bào cơ tim*

- Sử dụng canxi sẽ làm tăng tốc độ xuất hiện của điện thế hoạt động ($V_{max}$) với điện thế màng lúc nghỉ ít âm hơn vào thời điểm bắt đầu khử cực và do đó, giảm tốc độ dẫn truyền. Thường sử dụng calcium chloride và calcium gluconate. Mặc dù calcium chloride 10% 10 mL chứa gấp 3 lần lượng canxi nguyên tố so với calcium gluconate nhưng calcium gluconate thường ưa dùng hơn ít nguy cơ hoại tử mô nếu có thoát mạch. Canxi không thực sự làm hạ kali máu và cần phối hợp với các biện pháp điều trị khác[52].
- Liều thông thường của calcium gluconate là 1.000 mg (dung dịch 10% 10 mL) truyền trong 2 - 3 phút.
- Tác động của canxi tĩnh mạch xảy ra sau 1 - 3 phút nhưng chỉ kéo dài 30 - 60 phút. Liều này có thể được lặp lại sau 5 phút nếu bất thường ECG không đổi hoặc tái xuất hiện.
- Cần cẩn trọng ở bệnh nhân dùng digitalis vì tăng canxi máu có thể tăng độc tính digitalis. Khuyến cáo chỉ nên dùng canxi trong tăng kali máu đang dùng digitalis

khi có mất sóng P hoặc phức bộ QRS rộng. Khi đó, calcium gluconate nên pha vào glucose 5% 100 mL và truyền trong 20 - 30 phút để tránh tăng canxi máu cấp. Điều trị ưu tiên hơn cho những bệnh nhân này là dùng mảnh kháng thể đặc hiệu digoxin[7].

*6.2.1.2. Gây chuyển $K^+$ vào nội bào*

*Insulin*

- Là điều trị tin cậy nhất để chuyển dịch $K^+$ vào nội bào, đã được chứng minh có hiệu quả giảm kali máu trong nhiều nghiên cứu. Tác động của insulin trên kali máu độc lập với tác động hạ đường huyết, mà có thể bị ảnh hưởng trong bệnh thận giai đoạn cuối. Tuy nhiên, chưa có đồng thuận về liều tối ưu và cách sử dụng insulin tĩnh mạch (bolus hay truyền) trong điều trị tăng kali máu cấp cứu.
- Liều: insulin thường (regular) 20 đơn vị truyền tĩnh mạch trong vòng 60 phút.
- Biến chứng thường gặp nhất là hạ đường huyết. Cần bổ sung 60 g glucose cho 20 đơn vị insulin regular hoặc 50 g glucose cho 10 đơn vị insulin regular (3-5 g glucose cho 1 đơn vị insulin regular) và theo dõi đường huyết thường xuyên. Trường hợp có tăng đường huyết có thể chỉ dùng insulin[4,7].

*Thuốc đồng vận $\beta_2$-adrenergic*

- Albuterol liều 10-20 mg phun khí dung trong 15 phút hoặc 0,5 mg trong 100 mL glucose 5% truyền tĩnh mạch trong 15 phút[4].
- Một số tác giả không dùng thuốc này để điều trị đầu tay tăng kali máu cấp cứu vì hai lý do sau:
  + 20 - 40% bệnh nhân chỉ giảm $K^+$ <0,5 mmol/L và không rõ thay đổi này có do thuốc đồng vận $\beta_2$-adrenergic không.
  + Về vấn đề an toàn của thuốc này, liều sử dụng điều trị tăng kali máu gấp 4 - 8 lần so với liều trong cơn hen cấp mặc dù chưa ghi nhận tác dụng phụ nặng nhưng cần lưu ý đối tượng nghiên cứu là tăng kali máu nhẹ trước khi tiến hành lọc máu định kì. Nhiều nghiên cứu loại trừ bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn β và bệnh nhân có bệnh mạch vành nặng hoặc nhịp tim không ổn định nên sự an toàn khi sử dụng thuốc trên dân số kể trên có thể không giống với dân số chung[7].

*$NaHCO_3$*

- Có thể hiệu quả trong tăng kali máu nặng kèm toan chuyển hóa.
- Liều 2 - 4 mEq/phút truyền tĩnh mạch cho đến khi bicarbonate về bình thường.
- Cần tránh truyền quá mức vì nguy cơ gây tăng natri máu, quá tải thể tích ECF, ứ carbon dioxide, giảm canxi ion hóa trong huyết tương (có thể làm nặng hơn tác động trên tim của tăng kali máu).
- Bicarbonate được cho không hiệu quả do nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của $NaHCO_3$ ở bệnh nhân lọc máu ổn định, không toan máu nặng, tức là khi NHE-1 ở dạng không hoạt động. Để $NaHCO_3$ chuyển được $K^+$ vào tế bào, cơ chế được cho là

$NaHCO_3$ giảm nồng độ $H^+$ ngoại bào làm tống xuất $H^+$ ra khỏi tế bào và chuyển $Na^+$ vào nội bào qua NHE-1. Sau đó nồng độ nội bào $Na^+$ tăng sẽ kích hoạt Na-K-ATPase làm mất $Na^+$ nội bào, làm điện tích nội bào âm hơn và giữ $K^+$ trong nội bào. Tuy nhiên, $NaHCO_3$ chỉ hạ được kali nếu như NHE-1 ở dạng hoạt động mà nồng độ $H^+$ nội bào cao là một trong các yếu tố kích hoạt chính của NHE-1[7].

### *6.2.2. Tăng kali máu không cấp cứu*

Điều trị chính là loại thải ion $K^+$ khỏi cơ thể bằng ba cách sau.

#### *6.2.2.1. Thải $K^+$ qua nước tiểu*

Sử dụng lợi tiểu quai có thể lợi niệu kali do tăng tốc độ dòng đến đoạn cuối phần xa nephron vỏ thận. Cần tránh giảm thể tích nội mạch do điều này có thể có tác động đối kháng làm giảm tốc độ dòng đến đoạn cuối phần xa nephron tủy thận. Lợi niệu kali còn thể tăng cường bằng mineralocorticoid tổng hợp (ví dụ: 9α-fludrocortison 100 - 300 μg) và có thể bằng tăng vận chuyển $HCO_3^-$ đến đoạn xa nephron vỏ thận nhờ dùng thuốc ức chế carbonic anhydrase (acetazolamide) ức chế tái hấp thu $NaHCO_3$ ở ống lượn gần. Trường hợp này có thể cần bổ sung lượng $NaHCO_3$ mất qua nước tiểu để tránh toan chuyển hóa.

#### *6.2.2.2. Thải $K^+$ qua đường tiêu hóa*

Sodium polystyrene sulfonate (SPS) là một polymer có liên kết chéo mà nhóm sulfonate phản ứng được gắn sẵn với cation $Na^+$. Khi pha SPS vào dung dịch, nhóm sulfonate phản ứng trao đổi $Na^+$ của nó với cation trong dung dịch. SPS đã được sử dụng lâu dài để điều trị tăng kali máu với cơ chế được cho là thuốc trao đổi hầu hết $Na^+$ gắn sẵn với ion $K^+$ trong lòng ống tiêu hóa nên làm mất $K^+$ qua phân[7]. Liều thường dùng của SPS là 25 - 50 g/liều[52].

Mỗi gram SPS chứa 4 mEq $Na^+$ sẵn sàng trao đổi với $K^+$ trong lòng ống tiêu hóa. Dựa trên ái lực của SPS với $Na^+$ và $K^+$ và nếu cân nhắc đến nồng độ $Na^+$ và $K^+$ đo được ở các vị trí khác nhau trong ống tiêu hóa, dường như vị trí thích hợp duy nhất cho sự trao đổi này xảy ra là trong lòng trực tràng (hoặc có thể toàn bộ đại tràng). Tuy nhiên, các cation khác ($NH_4^+$, $Ca^{2+}$, $Mg^{2+}$) sẽ cạnh tranh với $K^+$ để trao đổi với $Na^+$. Thậm chí nếu sự trao đổi $Na^+$ với $K^+$ xảy ra trong đại tràng thì chỉ có một lượng nhỏ $K^+$ trong lòng đại tràng gắn với resin. Lượng $K^+$ thải qua đường tiêu hóa ở người bình thường là khoảng 9 mmol/ngày. Ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối có tăng thải $K^+$ qua đường đại tràng[7].

Một lợi ích giả thuyết khi sử dụng resin trao đổi cation là nếu chúng hạ nồng độ $K^+$ ở nước trong phân do gắn với ion $K^+$ thì sẽ tăng thải $K^+$ ở đại tràng sigma - trực tràng (nơi bài tiết $K^+$). Nhưng thậm chí nếu nhiều $K^+$ được thải hơn thì lượng thể tích nhỏ của phân sẽ hạn chế tổng lượng $K^+$ mất. Sử dụng SPS không làm giảm kali máu ngay được. Hơn nữa, bổ sung resin không gây mất $K^+$ đáng kể qua phân hơn và trên ngưỡng mất đạt được do dùng thuốc nhuận tràng[7].

Mối lo ngại khi dùng SPS cùng với sorbitol gây hoại tử ruột (thường ở hồi tràng và đại tràng) ngày càng tăng. Mặc dù chưa biết chính xác tỷ lệ biến chứng này và nhiều khả năng là thấp khi cân nhắc tần suất dùng SPS nhưng đây là một biến chứng nguy hiểm tính mạng. Cục Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA, Food and Drug Administration) đã đưa ra cảnh báo về việc sử dụng cùng sorbitol với bột Kayexalate® do lo ngại về nguy cơ hoại tử đại tràng và các tác dụng phụ tiêu hóa khác. Cảnh báo này không áp dụng cho sodium polystyrene sulfonate trộn sẵn với 33% sorbitol. Tuy nhiên, vẫn có mối lo ngại về một số báo cáo gần đây về hoại tử đại tràng khi sử dụng chế phẩm trộn sẵn chứa 33% sorbitol[7].

Ở bệnh nhân tăng kali máu đe dọa tính mạng, không có vai trò của resin hoặc gây mất $K^+$ qua đường tiêu hóa. Ở bệnh nhân tăng kali máu trung bình nặng mà chưa được lọc máu, để làm mất $K^+$ qua phân thì mục tiêu điều trị là gây tiêu chảy. Bổ sung SPS chỉ có rất ít vai trò trong mất $K^+$ qua việc gây tiêu chảy. Một số thuốc nhuận tràng đang được nghiên cứu khác, đặc biệt thuốc gây tiêu chảy tăng tiết (ví dụ: bisacodyl), làm tăng cAMP trong tế bào niêm mạc đại tràng không chỉ làm tăng thể tích phân mà còn kích thích bài tiết $K^+$. Việc bổ sung SPS vào thuốc nhuận tràng gây tiêu chảy tăng tiết có thể tăng tỷ lệ thải $K^+$ nhưng tác động này là khiêm tốn khi so sánh với việc gây tiêu chảy. Đối với bệnh nhân tăng kali máu mạn nhẹ - trung bình do sử dụng thuốc chẹn hệ RAA hoặc bệnh thận mạn chưa lọc máu nhưng cần kiểm soát tăng kali máu, chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả, an toàn, dung nạp khi sử dụng SPS dài hạn. Hơn nữa, gây tiêu chảy mạn tính có thể không khả thi hoặc không được chấp nhận[7].

Nghiên cứu cho thấy sự hiệu quả và dung nạp tốt của 2 polymer đường uống mới để giảm $K^+$ máu và duy trì $K^+$ máu bình thường ở bệnh nhân bệnh thận mạn mắc đái tháo đường hoặc suy tim sung huyết và đang dùng thuốc chẹn RAAS là patiromer và sodium zirconium silicate (ZS-9). Những thuốc này chưa được FDA chấp thuận để điều trị tăng kali máu. Patiromer là một polymer hữu cơ hình cầu không hấp thu được, có nhóm hoạt tính là hợp chất của α-flouroacrylate chứa sẵn $Ca^{2+}$, trao đổi $Ca^{2+}$ với $K^+$ trong lòng đại tràng. ZS-9 là hợp chất vô cơ không hấp thu được, không phải là một polymer nhưng là một dạng tinh thể bắt giữ $K^+$ chọn lọc, được cho rằng bắt chước tác động của kênh ion $K^+$ sinh lý và nhốt $K^+$ qua đường tiêu hóa. Mặc dù thuốc có thể giảm hấp thu $K^+$ từ đường tiêu hóa nhưng chưa rõ mức độ cân bằng âm cần đạt để gây mất $K^+$[7]. Liều patiromer thông thường là 8,4 g pha với 100 mL nước mỗi ngày.

*6.2.2.3. Lọc máu*

Lọc máu là điều trị dành cho bệnh nhân có suy thận và bệnh nhân tăng kali máu nặng đe dọa tính mạng không đáp ứng với điều trị nội khoa[52]. Lọc máu hiệu quả hơn lọc màng bụng để loại thải $K^+$. Trong giờ lọc máu đầu tiên, khoảng 35 mmol $K^+$ có thể được loại bỏ với nồng độ $K^+$ trong dịch trao đổi 1 - 2 mmol/L. Vì nồng độ $K^+$ máu thấp hơn trong những giai đoạn sau của lọc máu nên lượng $K^+$ bị loại bỏ mỗi giờ cũng sẽ giảm dần. Dịch lọc không chứa glucose được ưu tiên chọn để tránh phóng thích insuslin do glucose và làm chuyển dịch thêm $K^+$ vào nội bào, làm giảm thải ion $K^+$ qua lọc máu. Tuy nhiên, có nguy cơ hạ đường huyết nếu bệnh nhân được bolus insulin trong điều trị tăng kali máu cấp cứu[7].

**Bảng 13.** Tóm tắt điều trị tăng kali máu

| **Điều trị** | **Thời gian khởi phát/ kéo dài** | **Mức giảm $K^+$ máu** | **Lưu ý** |
|---|---|---|---|
| $Ca^{2+}$ | Khởi phát gần như ngay lập tức, kéo dài 30 - 60 phút | Không | Nên tiêm qua tĩnh mạch trung tâm để giảm nguy cơ thoát mạch và hoại tử da |
| Insulin | Khởi phát sau 15 phút, kéo dài 6 - 8 giờ | ~1 mEq/L | Theo dõi hạ hoặc tăng đường huyết (nếu truyền glucose kém) |
| Albuterol | Khởi phát sau 10 - 30 phút, kéo dài 3 - 6 giờ | 1 - 1,5 mEq/L | Có thể gây tim nhanh và tác dụng phụ đa dạng trên huyết áp; có thể làm nặng hơn tăng đường huyết và làm mất một số tác động giảm kali |
| $NaHCO_3$ | Khởi phát sau 4 giờ, kéo dài >6 giờ | 0,5 - 0,75 mEq/L | Không hiệu quả trừ khi đồng thời có toan chuyển hóa do acid vô cơ; theo dõi quá tải dịch và có thể giảm canxi ion hóa, dễ rối loạn nhịp hơn |
| Lợi tiểu quai +/- thiazide | Khởi phát sau 30 - 60 phút, kéo dài 4 - 6 giờ (thời gian dài hơn trong suy thận) | Thay đổi tùy theo đáp ứng lợi tiểu | Không dùng khi đang giảm thể tích cho đến khi phục hồi được thể tích bình thường |
| Sodium polystyrene sulfonate | Khởi phát sau 1 - 2 giờ, kéo dài 4 - 6 giờ | 0,5 - 1 mEq/L | Cẩn trọng ở bệnh nhân hậu phẫu vì nguy cơ hoại tử ruột; theo dõi quá tải dịch hoặc tăng $Na^+$ máu do trao đổi $Na^+$ |
| Lọc máu | Khởi phát ngay lập tức, kéo dài đến khi kết thúc lọc máu | Thay đổi, tùy theo liều lọc máu và $K^+$ dịch lọc | Theo dõi tăng $K^+$ dội ngược ngay lập tức sau khi hoàn thành lọc máu |

*Nguồn: Younus U, Goldberg S, 2018[4].*

## 7. KẾT LUẬN

Rối loạn điện giải là vấn đề thường gặp ở người cao tuổi và triệu chứng thường không đặc hiệu, không được đánh giá đúng mức. Người cao tuổi có những thay đổi riêng do lão hóa bên cạnh sinh lý bệnh thông thường khiến họ dễ bị rối loạn điện giải hơn và điều trị cũng phức tạp hơn. Các trường hợp cấp cứu cần nhận biết sớm và xử trí kịp thời để tránh các biến chứng nguy hiểm cho người bệnh.

### Tài liệu tham khảo


1. Kamel KS, Halpenrin ML. *Sodium and Water Physiology.* In: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach. 5th ed.: Elsevier; 2017:215-263.
2. Williams G. Fluid, *electrolyte and acid-base balance.* In: Thompson J, Moppett I, Wiles M, eds. Smith and Aitkenhead's Textbook of Anaesthesia. 7th ed.: Elsevier; 2019:504-545.
3. Kamel KS, Halpenrin ML. *Hyponatremia.* In: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach. 5th ed.: Elsevier; 2017:265-308.
4. Younus U, Goldberg S. *Electrolyte abnormalities.* In: Kollef MH, Isakow W, Burks AC, Despotovic VN, eds. The Washington Manual of Critical Care. Wolters Kluwer; 2018:153-171.
5. Kamel KS, Halpenrin ML. *Hypokalemia.* In: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach. 5th ed.: Elsevier; 2017:394-432.

6. Kamel KS, Halpenrin ML. *Potassium Physiology*. In: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach. 5th ed.: Elsevier; 2017:359-392.
7. Kamel KS, Halpenrin ML. *Hyperkalemia*. In: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach. 5th ed.: Elsevier; 2017:433-465.
8. McLachlan M, Wasserman P. Changes in sizes and distensibility of the aging kidney. *Br J Radiol*. 1981;54(642):488-491.
9. Muntner P. Longitudinal measurements of renal function. *Semin Nephrol*. 2009;29(6):650-657.
10. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(4):278-285.
11. Taylor SA, Price RG. Age-related changes in rat glomerular basement membrane. *Int J Biochem*. 1982;14(3):201-206.
12. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*. 1950;29(5):496-507.
13. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, et al. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol*. 1976;31(2):155-163.
14. Koch CA, Fulop T. Clinical aspects of changes in water and sodium homeostasis in the elderly. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):49-66.
15. Kuchel GA. *Systems Physiology of Aging and Selected Disorders of Homeostasis*. In: Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, et al., eds. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. 8th ed. United States of America: McGraw Hill; 2022:1308-1320.
16. Crowe MJ, Forsling ML, Rolls BJ, et al. Altered water excretion in healthy elderly men. *Age Ageing*. 1987;16(5):285-293.
17. Dontas AS, Marketos SG, Papanayiotou P. Mechanisms of renal tubular defects in old age. *Postgrad Med J*. 1972;48(559):295-303.
18. Schalekamp MA, Krauss XH, Schalekamp-Kuyken MP, et al. Studies on the mechanism of hypernatriuresis in essential hypertension in relation to measurements of plasma renin concentration, body fluid compartments and renal function. *Clin Sci*. 1971;41(3):219-231.
19. Davies I, O'Neill PA, McLean KA. Age-associated alterations in thirst and arginine vasopressin in response to a water or sodium load. *Age Ageing*. 1995;24(2):151-159.
20. Helderman JH, Vestal RE, Rowe JW, et al. The response of arginine vasopressin to intravenous ethanol and hypertonic saline in man: the impact of aging. *J Gerontol*. 1978;33(1):39-47.
21. Miller JH, Shock NW. Age differences in the renal tubular response to antidiuretic hormone. *J Gerontol*. 1953;8(4):446-450.
22. Frolkis VV, Bezrukov VV, Duplenko YK, et al. The hypothalamus in aging. *Exp Gerontol*. 1972;7(3):169-184.
23. Fliers E, Swaab DF, Pool CW, et al. The vasopressin and oxytocin neurons in the human supraoptic and paraventricular nucleus; changes with aging and in senile dementia. *Brain Res*. 1985;342(1):45-53.
24. Kottner J, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U. Transepidermal water loss in young and aged healthy humans: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(4):315-323.

25. Luft FC, Grim CE, Fineberg N, et al. Effects of volume expansion and contraction in normotensive whites, blacks, and subjects of different ages. *Circulation.* 1979;59(4):643-650.

26. Luft FC, Weinberger MH, Grim CE. Sodium sensitivity and resistance in normotensive humans. *Am J Med.* 1982;72(5):726-736.

27. Kotchen TA, Cowley AW, Jr., Frohlich ED. Salt in health and disease--a delicate balance. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1229-1237.

28. Macias Nunez JF, Garcia Iglesias C, Bondia Roman A, et al. Renal handling of sodium in old people: a functional study. *Age Ageing.* 1978;7(3):178-181.

29. Asplund R, Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J Intern Med.* 1991;229(2):131-134.

30. Kikuchi Y. [Participation of atrial natriuretic peptide (hANP) levels and arginine vasopressin (AVP) in aged persons with nocturia]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1995;86(11):1651-1659.

31. Rowe JW, Minaker KL, Sparrow D, et al. Age-related failure of volume-pressure-mediated vasopressin release. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(3):661-664.

32. Ohashi M, Fujio N, Nawata H, et al. High plasma concentrations of human atrial natriuretic polypeptide in aged men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(1):81-85.

33. McKnight JA, Roberts G, Sheridan B, et al. Relationship between basal and sodium-stimulated plasma atrial natriuretic factor, age, sex and blood pressure in normal man. *J Hum Hypertens.* 1989;3(3):157-163.

34. Tajima F, Sagawa S, Iwamoto J, et al. Renal and endocrine responses in the elderly during head-out water immersion. *Am J Physiol.* 1988;254(6 Pt 2):R977-983.

35. Heim JM, Gottmann K, Weil J, et al. Effects of a bolus dose of atrial natriuretic factor in young and elderly volunteers. *Eur J Clin Invest.* 1989;19(3):265-271.

36. Genest J, Larochelle P, Cusson JR, et al. The atrial natriuretic factor in hypertension. State of the art lecture. *Hypertension.* 1988;11(2 Pt 2):I3-7.

37. Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Effect of physiological levels of atrial natriuretic peptide on hormone secretion: inhibition of angiotensin-induced aldosterone secretion and renin release in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(4):765-772.

38. Clinkingbeard C, Sessions C, Shenker Y. The physiological role of atrial natriuretic hormone in the regulation of aldosterone and salt and water metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(3):582-589.

39. Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, et al. Effect on aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int.* 1975;8(5):325-333.

40. Tsunoda K, Abe K, Goto T, et al. Effect of age on the renin-angiotensin-aldosterone system in normal subjects: simultaneous measurement of active and inactive renin, renin substrate, and aldosterone in plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(2):384-389.

41. Perez GO, Lespier L, Jacobi J, et al. Hyporeninemia and hypoaldosteronism in diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1977;137(7):852-855.

42. Sousa AG, Cabral JV, El-Feghaly WB, et al. Hyporeninemic hypoaldosteronism and diabetes mellitus: Pathophysiology assumptions, clinical aspects and implications for management. *World J Diabetes*. 2016;7(5):101-111.

43. Gupta D, Morley JE. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and aging. *Compr Physiol*. 2014;4(4):1495-1510.

44. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 2:i1-i39.

45. Soiza RL, Cumming K, Clarke JM, et al. Hyponatremia: Special Considerations in Older Patients. *J Clin Med*. 2014;3(3):944-958.

46. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1340-1349.

47. 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.

48. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, et al. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med*. 1987;83(5):905-908.

49. Kamel KS, Halpenrin ML. *Hypernatremia*. In: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach. 5th ed.: Elsevier; 2017:309-337.

50. Jongejan M, Vleming LJ. Time to speed up-the rate at which we correct hypernatremia. *Eur J Intern Med*. 2021;83:105-106.

51. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity-Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(2):272-286.

52. Wardi M, Cheng S. *Fluid and Electrolyte Management*. In: Crees Z, Fritz C, Heudebert A, Noé J, Rengarajan A, Wang X, eds. The Washington Manual®of Medical Therapeutics. 36th ed. Washington: Wolters Kluwer; 2020:383-417.

53. Bardak S, Turgutalp K, Koyuncu MB, et al. Community-acquired hypokalemia in elderly patients: related factors and clinical outcomes. *International Urology and Nephrology*. 2017;49(3):483-489.

54. Makinouchi R, Machida S, Matsui K, et al. Severe hypokalemia in the emergency department: A retrospective, single-center study. *Health Sci Rep*. 2022;5(3):e594.

55. Turgutalp K, Bardak S, Helvacı I, et al. Community-acquired hyperkalemia in elderly patients: risk factors and clinical outcomes. *Renal Failure*. 2016;38(9):1405-1412.