

Antidepresszív kezeléshez társuló hiponatrémia – esetismertetés

BOGNÁR ZSÓFIA¹, VONYIK GABRIELLA² ÉS GAZDAG GÁBOR^{2,3}

¹ Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Szent László Kórház, IV. Belgyógyászati osztály, Budapest

² Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Merényi Gusztáv Kórház, Pszichiátriai és Addiktológiai Centrum, Budapest

³ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

A hiponatrémia az antidepresszív gyógyszerek egyik potenciális mellékhatása. Jelentkezését leggyakrabban a szerotonerg rendszeren ható szerek alkalmazásával kapcsolatban figyelték meg. Előfordulásának kockázatát időskorú betegeknél magasabbnak találták. A szerzők közleményükben egy 65 éves, visszatérő depresszió miatt kombinált venlafaxin-mirtazapin kezelésben részesült betegnél jelentkező súlyos hiponatrémiáról számolnak be. Az eset a szérumban a nátriumszint – különösen időskorú – antidepresszív gyógyszeres kezelésben részesülő betegeknél történő rendszeres ellenőrzésének fontosságára hívja fel a figyelmet.

(Neuropsychopharmacol Hung 2013; 15(3): 177-180)

Kulcsszavak: hiponatrémia, antidepresszív kezelés, szerotonin, SIADH

A hiponatrémia, mint az antidepresszívumok potenciális mellékhatása először az amitriptylinnel kapcsolatban került leírásra (Luzeczky et al., 1974). Az első esetleírást követően rövidesen további beszámolók láttak napvilágot más triciklikus antidepresszív szerekkel összefüggésben kialakult hiponatrémiáról is (Lydiard, 1983; Liskin et al., 1984). A későbbiekben megjelent közleményekben főként a szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI) szereket szedő betegekkel kapcsolatban számoltak be hiponatrémia kialakulásáról (Fabian et al., 2004; Roxanas et al., 2007; Wright and Schroeter, 2008). A mellékhatás előfordulásának gyakoriságát vizsgáló, többségében retrospektív vizsgálatokban 0% (Catalano et al., 2000) és 40% (Fabian et al., 2003) között szórtak az eredmények. Az idősebb betegeken végzett vizsgálatokban általában magasabb arányokat találtak (Bouman et al., 1997; Kirby et al., 2002). Az utóbbi másfél évtizedben az újonnan megjelent kettős hatású (szerotonin-noradrenalin visszavétel gátlók – SNRI) szerekkel, venlafaxinnal (Gupta és Saravay, 1997; Masood et al., 1998; Meyer et al., 2012), mirtazapinnal (Roxanas, 2003; Ladino et al., 2006) és duloxetinnel (Krüger és Lindstaedt, 2007) kapcsolatban is megjelentek hiponatrémia kialakulásáról szóló esetismertetések.

A szerotonerg rendszeren ható szerek szedése mellett kialakuló hiponatrémia okának az inadekvát

ADH-túlsúly szindróma (SIADH) kialakulását tartják (Fabian et al., 2003; Jung et al., 2011). Állatkísérletekből ismert, hogy a szerotonin az ADH szekréció erőteljes serkentője (Pergola et al., 1993). Az antidepresszív kezelés hatására növekvő szerotoninszint növeli az ADH kiválasztódását, és ez a hatás, felülírva a csökkenő ozmolaritás feed-back hatását, a nátriumszint csökkenéséhez vezet. Feltehetően a szerotonin hatáson kívül egyéb folyamatok is szerepet játszhatnak a hiponatrémia patomechanizmusában, mivel a főként dopamin rendszeren ható bupropion szedése mellett is beszámoltak kialakulásáról (Bagley és Yaeger, 2005).

A hiponatrémia kialakulásának kockázata a különböző antidepresszív szerek alkalmazása mellett eltérő. Egy koreai vizsgálatban SSRI-t, mirtazapint és venlafaxint szedő középkorú betegek csoportjait összehasonlítva az SSRI-t szedő betegek között találtak leggyakoribbnak a hiponatrémia előfordulását (Jung et al., 2011). Hasonló eredményre jutottak egy populációs vizsgálatban is, melyben a legmagasabbnak – az antidepresszívumot nem szedők csoportjához viszonyítva 1.52-szer nagyobbak – az SSRI-t szedőknél találták a hiponatrémia kockázatát (Coupland et al., 2011). Közleményünkben kombinált antidepresszív kezelésben részesülő betegnél kialakult súlyos hiponatrémia esetét ismertetjük.

ESETLEÍRÁS

A 65 éves férfibeteg pszichiátriai kórtörténete 1994-ben kezdődött öngyilkossági kísérlettel, ami után ambuláns formában részesült pszichiátriai kezelésben. Első pszichiátriai osztályos kezelése 2006-ban depresszió miatt történt a Merényi Gusztáv Kórház pszichiátriai osztályán. Ez követően közel 3 évig ambuláns farmakoterápia mellett állapota egyensúlyban volt. 2009-ben felesége halála után ismét gyógyszeres öngyilkosságot kísérelt meg, mely után a Péterfy Sándor Utcai Kórház krízisosztályán kezelték. Holotím téveseszmék miatt a korábban alkalmazott citalopram-mirtazapin terápiát olanzapinnal egészítették ki. Második alkalommal 2011-ben, súlyos depressziós epizód ismételt jelentkezése miatt hospitalizálták a Merényi Gusztáv Kórház pszichiátriai osztályán. Állapota 3 hónapos kórházi kezelés alatt fokozatosan javult. Ekkor 150 mg venlafaxint és 45 mg mirtazapint szedett. Elbocsátását követően elmondása szerint otthonában gyógyszereit előírás szerint szedte, ennek ellenére néhány hónap után relapszus következett be. Felvétele előtt mintegy 2 héttel fia észlelte, hogy a beteg egyre jobban magába fordul, inaktívvá, kedvetlenné válik. Harmadik felvételére 2011. 10. 24-én került sor. A rutin laborvizsgálat ekkor (a közel 5 hónapos kombinált venlafaxin-mirtazapin kezelés mellett) normál tartományban lévő szérumszintet mutatott. Az eddig alkalmazott mirtazapin-venlafaxin kombinált terápiát leállították, helyette a beteg 150 mg/nap clomipramint kapott 3 hónapon keresztül. Mivel ezen terápia mellett érdemi hangulati javulást nem tapasztaltak, 2012. 01. 24-től a korábban effektív venlafaxin került ismét beállításra a clomipramin elhagyásával párhuzamosan, kezdetben 75 mg/nap, majd 2 hét után 150 mg/nap dózisban. Egy hónap monoterápia után a kezelést 30 mg mirtazapinnal egészítették ki. Ezt a kombinációt kapta a beteg 4 hónapon keresztül, amikor az extrém hiponatrémia kialakulását észlelték. Az antidepresszív kezelés mellett a beteg 3 mg/nap alprazolam, 2400 mg/nap piracetam, 10 mg/nap selegilin terápiában is részesült. Ezen kívül 25 µg/nap levotiroxint és 5mg/nap oxibutinint kapott.

Családi anamnéziséből anyai nagyanyja szuiciduma, valamint édesanyja depresszió miatti gondolása emelendő ki.

Szomatikus anamnézisében lágycsér, lumbális porckorong sér, prosztatata folyamat miatt dutasterid kezelés szerepelt. 2012. májusban clostridium difficile hasmenése zajlott, majd hasmenése megszűnt – dokumentációja alapján.

Pszichiátriai rehabilitációs osztályos kezelése során 2012. 07. 07-én kontaktusba vonhatatlanná vált, sürgős laborvizsgálata súlyos mértékű hiponatrémiát igazolt (se Na:101 mmol/l). Megelőző laborvizsgálat dokumentációja szerint 3 hónappal korábban történt, akkor a szérumszint nátrium értéke a normál tartományban (139 mmol/l) volt. A tudatzavar miatt készült akut koponya CT organikus eltérést nem igazolt. Romló légzésfunkciója miatt intubálásra került sor, majd intenzív osztályra került. Lélegeztetéssel párhuzamosan megkezdték a hiponatrémia rendezését is. Emelkedő nátriumértékek mellett tudata fokozatosan feltisztult, kezelése ötödik napján kontaktusképesé, extubálhatóvá vált. Stabil keringéssel, légzéssel, 126 mmol/l szérumszint nátrium értékkel helyezték belgyógyászati osztályra.

A belosztályos felvételkor is még mérsékelt hiponatrémias (se Na:126 mmol/l) betegnél a korábban megkezdett intravénás folyadék- és nátriumpótlás folytatódott. A hiponatrémiahoz vezető lehetséges belgyógyászati okok (pl. pangásos szívelégtelenség, cirrhosis, nephrosis-szindróma stb.) kizárásra kerültek. A hiponatrémia okaként felmerült farmakogén etiológia miatt pszichiátriai konzílium is történt.

A még mindig elesett állapotban lévő betegnél a vizsgálat során meglapult és tartalmilag szegényes gondolkodáson, meglapult pszichomotoros tempón túl érdemi pszichopatológiai tünet nem volt megfigyelhető. Hangulati fekvése átlagosnak imponált, szorongásról, alvászavarról nem számolt be. Az előzmények alapján remisszióban lévő visszatérő depresszió diagnózisa került felállításra. A javaslatban az eddig alkalmazott kombinált venlafaxin, mirtazapin hatóanyagú antidepresszív kezelés megváltoztatása – a mirtazapin elhagyása – volt annak hiponatrémiát okozó potenciális késői mellékhatása miatt, valamint a beteg szérumszint nátrium szintjének további szoros monitorozása a folytatott venlafaxin kezelésre tekintettel. A kontroll laborvizsgálat (6 nappal a mirtazapin elhagyása után) normalizálódott szérumszint nátriumszintet (se Na:136 mmol/l) igazolt. További rehabilitáció céljából a beteg az öt korábban ápoló pszichiátriai osztályra került 7 nap után visszahelyezésre.

MEGBESZÉLÉS

Esetismertetésünkkel az antidepresszív kezelés olyan potenciális mellékhatására akartuk felhívni a figyelmet, ami akár életveszélyes állapot kialakulásához is vezethet. Ez az állapot ugyanakkor könnyen felismerhető és elkerülhető, ha a kezelőorvos tisztában van a kockázattal. A kérdés fontosságát tovább

növeli, hogy Magyarország egyike a legmagasabb depressziós rátával rendelkező európai országoknak (Torzsa et al., 2008). Kedvező tendencia, hogy az utóbbi évtizedben jelentős mértékben növekedett az antidepresszív gyógyszerek felírása (Kalmár, 2011), de ennek következtében a ritka mellékhatások egyre gyakoribb előfordulására is számítani kell. Az időskorú populáció létszámának növekedése további olyan demográfiai folyamat, ami az antidepresszívum okozta hiponatémia gyakoribbá válását eredményezi, mivel ez a mellékhatás főként a 65 év feletti korosztályt érinti (Kirby et al., 2002).

A bemutatott eset azt is jól példázza, hogy az antidepresszívumok kombinált alkalmazása növeli a hiponatémia kialakulásának kockázatát. A monoterápiára való visszatérés (az irodalmi adatok alapján nagyobb kockázatú szer elhagyása) után a beteg ionháztartása fokozatosan rendeződött, nátriumszintje a normál értéken stabilizálódott a kontroll laborvizsgálat szerint.

Rövidítések jegyzéke

SSRI: szelektív szerotonin visszavétel gátló
SNRI: szerotonin-noradrenalin visszavétel gátló
ADH: antidiuretikus hormon
SIADH: inadekvát ADH-túlsúly szindróma

Levelező szerző: dr. Gazdag Gábor, Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Merényi Gusztáv Kórház, Pszichiátriai és Addiktológiai Centrum, 1097 Budapest, Gyáli út 17-19. Tel./fax: 455-8125
e-mail: gazdag@lamb.hu

IRODALOM

1. Bagley, S.C., Yaeger, D. (2005) Hyponatremia associated with bupropion, a case verified by rechallenge. *J Clin Psychopharmacol*, 25(1):98-9.
2. Bouman, W.P., Trescoli-Serano, C., Johnson, H., Jones, R.G. (1997) Transient hyponatraemia and SIADH associated with citalopram. *Pharmaceut J*, 259:132.
3. Catalano, M.C., Catalano, G., Kanfer, S.N., Toner, L.C., Stock, S.L., Taylor, W.D. (2000) The effect of sertraline on routine blood chemistry values. *Clin Neuropharmacol*, 23:267-270.
4. Coupland, C., Dhiman, P., Morriss, R., Arthur, A., Barton, G., Hippisley-Cox, J. (2011) Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*, 343:d4551.
5. Fabian, T.J., Amico, J.A., Kroboth, P.D., Mulsant, B.H., Corey, S.E., Begley, A.E., Bensasi, S.G., Weber, E., Dew, M.A., Reynolds, C.F., Pollock, B.G. (2004) Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med*, 164(3):327-32.
6. Fabian, T.J., Amico, J.A., Kroboth, P.D., Mulsant, B.H., Reynolds, C.F., Pollock, B.G. (2003) Paroxetine-induced hyponatremia in the elderly due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 16:160-164.
7. Gupta, A.K., Saravay, S.M. (1997) Venlafaxine-induced hyponatremia. *J Clin Psychopharmacol*, 17(3):223-5.
8. Jung, Y.E., Jun, T.Y., Kim, K.S., Bahk, W.M. (2011) Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 49(7):437-43.
9. Kalmár, S. (2011) Az öngyilkosság és az antidepresszív gyógyszerek fogyasztása (N06A) közötti összefüggés vizsgálata nemként és korcsoportonként Magyarországon és Bács-Kiskun megyében 1999-2006 között. *Neuropsychopharmacol Hung*, 13(2):59-72.
10. Kirby, D., Harrigan, S., Ames, D. (2002) Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17:231-237.
11. Krüger, S., Lindstaedt, M. (2007) Duloxetine and hyponatremia: a report of 5 cases. *J Clin Psychopharmacol*, 27(1):101-4.
12. Laczi F. (2008) A hyponatraemiás állapotok etiológiája, diagnosztikája és terápiája *Orv Hetil*, 149(29):1347-54.
13. Ladino, M., Guardiola, V.D., Paniagua, M. (2006) Mirtazapine-induced hyponatremia in an elderly hospice patient. *J Palliat Med*, 9(2):258-60.
14. Liskin, B., Walsh, B.T., Roose, S.P., Jackson, W. (1984) Imipramine-induced inappropriate ADH secretion. *J Clin Psychopharmacol*, 4:146-147.
15. Luzecky, M.H., Burman, K.D., Schultz, E.R. (1974) The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with amitriptyline administration. *South Med J*, 67:495-7.
16. Lydiard, R.B. (1983) Desipramine-associated SIADH in an elderly woman: case report. *J Clin Psychiatry*, 44(4):153-4.
17. Masood, G.R., Karki, S.D., Patterson, W.R. (1998) Hyponatremia with venlafaxine. *Ann Pharmacother*, 32(1):49-51.
18. Meyer, I., Frank, D., Janssens, U. (2012) A case of venlafaxine-induced syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH) – treatment with tolvaptan. *Dtsch Med Wochenschr*, 137(21):1096-9. (in German)
19. Pergola, P.E., Sved, A.F., Voogt, J.L., Alper, R.H. (1993) Effect of serotonin on vasopressin release. *Neuroendocrinol*, 57:550-8.
20. Roxanas, M., Hibbert, E., Field, M. (2007) Venlafaxine hyponatraemia: incidence, mechanism and management. *Aust N Z J Psychiatry*, 41(5):411-8.
21. Roxanas, M.G. (2003) Mirtazapine-induced hyponatraemia. *Med J Aust*, 179(8):453-4.
22. Torzsa, P., Rihmer, Z., Gonda, X., Sebestyén, B., Szokontor, N., Kalabay, L. (2008) A depresszió prevalenciája az alapellátásban Magyarországon. *Neuropsychopharmacol Hung*, 10(5):265-70.
23. Wright, S.K., Schroeter, S. (2008) Hyponatremia as a complication of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Am Acad Nurse Pract*, 20:47-51.

Antidepressant treatment associated hyponatremia – case report

Hyponatremia is a potential side-effect of antidepressants that was observed most frequently in connection with compounds acting on the serotonin system. Risk of hyponatremia was found to be higher in the elderly. Authors report a case of a 65-year old male patient who was treated with venlafaxine-mirtazapine combination for recurrent depression. Serious, intensive care-requiring hyponatremia emerged in connection with the treatment. Authors emphasize the importance of the regular check of serum sodium levels during antidepressant treatment, especially in elderly patients.

Keywords: hyponatremia, antidepressant treatment, serotonin, SIADH