

Hiponatremia w przebiegu leczenia citalopramem – opis przypadku

Hyponatraemia as a results of citalopram therapy – case report

Katarzyna Korzeniowska¹, Irmína Wietlicka², Anna Jablecka¹

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

² Samodzielny Publiczny ZOZ w Grodzisku Wlkp., Oddział Wewnętrzny

Streszczenie

W artykule opisano przypadek hiponatremii u pacjentki leczonej citalopramem. (*Farm Współ* 2009; 2: 175-180)

Słowa kluczowe: citalopram, hiponatremia

Summary

The article presents case report of hyponatraemia in patient who was treated with citalopram. (*Farm Współ* 2009; 2: 175-180)

Keywords: citalopram, hyponatraemia

Depresja jest to stan cechujący się głównie pogorszeniem nastroju, zmniejszeniem energii, aktywności oraz zainteresowań.

Sposób leczenia depresji uzależniony jest od przebiegu choroby i czynników ją wywołujących.

Obecnie w farmakoterapii depresji wykorzystuje się następujące grupy leków:

- leki anksjolityczne (głównie bezodiazepiny długodziałające)
- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): fluwoxamina, fluoksetyna, citalopram, sertralina, paroksetyna, trazodon
- trójpierścieniowe i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, klomipramina, imipramina, dezypramina
- inhibitory monoaminoooksygenazy: fenzylina, izokarboksazyd, moklobemid
- inne leki przeciwdepresyjne: mirtazapina, tianepetyna, wenlafaksyna, milnacipram, reboksetyna [1,2]

W artykule przedstawiono przypadek pacjentki

leczonej citalopramem, który jako działanie niepożądane wywołał hiponatremię.

64-letnia pacjentka została przyjęta na Oddział Wewnętrzny w stanie ogólnym ciężkim z powodu nagłej utraty przytomności.

Na podstawie przeprowadzonego wywiadu u pacjentki stwierdzono nadciśnienie tętnicze, cukrzycę oraz zespół depresyjny (leczony od 4 miesięcy citalopramem w dawce 20 mg).

Pacjentka przed przyjęciem do szpitala przyjmowała następujące leki:

- Insulina NovoMix 30-20 jednostek/dobę
- losartan – 50 mg/dobę
- werapamil SR 240 mg/dobę
- atorwastatyna - 20 mg/dobę
- kwas acetylosalicylowy - 75 mg/dobę
- hydrochlorotiazyd 25 mg/dobę
- citalopram – 20 mg/dobę

Badania podmiotowe: przy przyjęciu chora przytomna, ale splątana, pobudzona psychoruchowo.

Badanie przedmiotowe: otyłość, wysokie wartości

ciśnienia tętniczego, opadnięcie lewego kącika ust oraz lewej powieki.

Badania laboratoryjne: poważna hiponatremia ($\text{Na}^+ = 102 \text{ mEq/l}$) z hipokaliemią ($\text{K}^+ = 3,16 \text{ mEq/l}$) przy parametrach mocznika i kreatyniny w zakresie wartości referencyjnych (Urea = 3,98 mmol/l, Krea = 69 $\mu\text{mol/l}$).

Na podstawie obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych (tomografia komputerowa głowy) wykluczono świeże niedokrwienie OUN, rozpoznano jatrogenne zaburzenia elektrolitowe w przebiegu długotrwałego pobierania ww. leków.

Wdrożono stopniową suplementację elektrolitów, korygując poziom sodu w 1. dobie maksymalnie o 10 mEq/l w ciągu 24 godzin, z uwagi na wysokie ryzyko mielinolizy związane z współistniejącą hipokaliemią. Zastosowano również ograniczenie podaży wody do 1000 ml/dobę.

W 2. dobie hospitalizacji uzyskano pełen powrót świadomości, wycofanie się deficytów neurologicznych, poprawę kliniczną chorej oraz stopniowe wyrównywanie się elektrolitów we krwi ($\text{Na}^+ = 111 \text{ mEq/l}$, $\text{K}^+ = 3,51 \text{ mEq/l}$). W kontrolnym KT głowy potwierdzono brak zmian niedokrwieniowych w OUN.

W kolejnych dniach suplementacji dożylnych elektrolitów uzyskano przyrost Na^+ : 126→130→132 mEq/l oraz K^+ : 3,70→4,36→4,31 mEq/l.

Jednocześnie wykonano badania dodatkowe wykluczające organiczne podłoże zaburzeń elektrolitowych:

- RTG klatki piersiowej (nie wykazano radiologicznych zmian),
- USG jamy brzusznej (kamica żółciowa),
- badanie ogólne moczu z posiewem (*Enterococcus faecalis* = 103/ml).

Po odstawieniu hydrochlorotiazdydu i zmniejszeniu dawki citalopramu o połowę (do 10 mg/dobę) codziennie monitorowano stężenie elektrolitów we krwi. Od 5. doby hospitalizacji obserwowano stały, nieobniżający się ponownie poziom sodu i potasu.

Pacjentkę z poprawą kliniczną wypisano do domu w 10 dobie hospitalizacji z zaleceniem diety bogato solnej i regularnej kontroli elektrolitów we krwi.

Citalopram jest silnym i wybiórczym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny.

Swoją budową chemiczną nie przypomina innych leków przeciwdepresyjnych - jest związkiem dwupierścieniowym, pochodną izobenzofuranu. W leczeniu stosowana jest mieszanina racemiczna leku. Badania

in vitro i *in vivo* wykazały, iż aktywność farmakologiczną przejawia zasadniczo jedynie jego forma (S)/(+). Lek stosowany jest w leczeniu depresji, w profilaktyce nawrotów zaburzeń depresyjnych nawracających, zespole lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.

Działanie przeciwdepresyjne citalopramu, podobnie jak i innych SSRI, występujące zwykle po 2-3 tygodniach jego stosowania.

Citalopram po podaniu doustnym wchłaniania się bardzo dobrze - biodostępność leku jest wysoka (około 80%), a spożycie pokarmu nie wpływa na wartość tego parametru. Okres półtrwania citalopramu wynosi przeszło 30 godzin, co pozwala stosować go w jednorazowej dawce dobowej. Stosując ten lek w jednorazowej dawce osiąga się stałe jego stężenie w osoczu krwi w ciągu 1-2 tygodni.

Citalopram metabolizowany jest do bardziej spolaryzowanych pochodnych: demetylocitalopramu, następnie dwudemetylocitalopramu i pochodnej kwasu propionowego, które łatwiej wydalone są drogą nerek i hamują również wychwyt serotoniny, ale co najmniej 10-krotnie słabiej od związku macierzystego. Zasadniczą rolę w demetylacji citalopramu odgrywa izoenzym 3A4 cytochromu P450, także izoenzym 2D6. Wiązanie citalopramu z białkami osocza poniżej 80% powoduje, że nie wchodzi on w interakcje konkurencyjne z innymi lekami.

Farmakokinetyka citalopramu ulega zmianie z wiekiem: zmniejsza się klirens, wzrasta biologiczny okres półtrwania, dlatego osobom powyżej 65. roku życia zaleca się stosowanie niższych dawek leku (nieprzekraczających 40 mg na dobę).

U chorych z niewydolnością wątroby citalopram jest wydalany wolniej, $t_{1/2}$ wydłuża się około 2-krotnie. U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek wydalenie citalopramu zachodzi wolniej, jednak nie wpływa to w poważniejszy sposób na farmakokinetykę leku. Długotrwałe przyjmowanie leku nie powoduje tolerancji.

Głównym przeciwwskazaniem do stosowania citalopramu jest nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. Citalopramu nie należy stosować w ciągu 14 dni po odstawieniu nieodwracalnych inhibitorów monoamino oksydazy lub w okresie określonym dla odstawienia odwracalnych inhibitorów MAO, opisanym w monografii dla tej grupy leków. Inhibitorów MAO nie należy wprowadzać do terapii przed upływem 7 dni po odstawieniu citalopramu [3-5].

Interakcje z innymi lekami

Wysoka selektywność citalopramu sprawia, że wchodzi on w interakcje farmakodynamiczne jedynie z lekami wpływającymi na układ serotonergiczny.

Przeciwwskazane jest jego stosowanie łącznie z nieodwracalnymi inhibitorami MAO.

Wystąpienie zespołu serotoninowego jest konsekwencją skojarzenia citalopramu z moklobemidem, klomipraminą lub innymi SSRI.

Łączne podawanie z sumatryptanem wiąże się z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego, skurczu tętnic wieńcowych oraz nasileniem działań serotonergiczných.

Lek stosowany równolegle z metoprololem powoduje 2-krotne zwiększenie stężenia metoprololu, natomiast cymetydyna powoduje umiarkowane zwiększenie stężenia citalopramu. W piśmiennictwie brak jest opisu istotnych interakcji z solami litu, ale ponieważ lit nasila neuroprzeżywalność serotonergiczną, należy zachować ostrożność podczas równoległego stosowania tych leków. Citalopram nasila działania równoległe stosowanych doustnych leków przeciwzkrzepowych. Nie zaobserwowano interakcji podczas równoczesnego przyjmowania citalopramu i alkoholu, lewomepromazyny, karbamazepiny, pochodnych benzodiazepiny, neuroleptyków, leków przeciwbólowych, przeciwhistaminowych, preparatów przeciwnadciśnieniowych, β -adrenolityków (z wyjątkiem metoprololu) [3-5].

Działania niepożądane

U wyżej opisanej chorej za mechanizm prowadzący do hiponatremii uznano dysregulację mechanizmów kontroli wydzielania hormonu antydiuretycznego ADH (wazopresyny) objawiającej się zespołem SIADH – *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*.

W piśmiennictwie opisano przypadki nadmiernej sekrecji ADH pod wpływem leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI (inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny). Najwięcej, bo aż ponad 75% przypadków, jatrogennego zespołu SIADH obserwowano po fluoksetynie, mniej po paroksetynie i sertralinie (po ok. 10%). Citalopram odpowiada jedynie za 1% przypadków wzmożonego wydzielania wazopresyny wśród SSRI.

Zatem jako przypuszczalny mechanizm hiponatremii po leczeniu citalopramem należy brać pod uwagę

indukcję nadmiernego wydzielania ADH, jak również możliwość uwrażliwienia kanalików nerkowych na działanie tejsze wazopresyny.

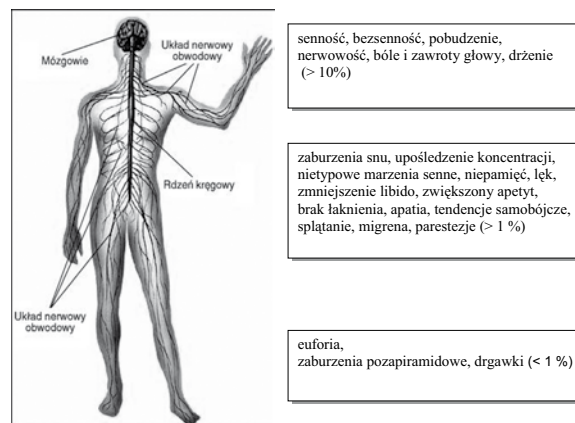
Czynnikami ryzyka hiponatremii przy stosowaniu SSRI są:

1. zaawansowany wiek pacjenta < 65 r.ż.
2. płeć żeńska
3. początkowy okres leczenia (do 4 miesięcy)
4. równoczesne stosowanie innych leków (m.in.: diuretyków tiazydowych) dających, jako skutek uboczny leczenia, hiponatremię.

U chorej, u której rozwinęła się hiponatremia wystąpiły wszystkie przytoczone powyżej czynniki ryzyka jej rozwoju. W pierwszej kolejności odstawiono lek moczopędny. Po konsultacji psychiatrycznej zmniejszono o połowę dawkę citalopramu. Działania te wystarczyły, by w długofalowym monitorowaniu ww. pacjentki (przez okres 3 miesięcy) nie obserwowano nawrotu zaburzeń elektrolitowych [6-9].

Inne działania niepożądane citalopramu

■ Zaburzenia ze strony układu nerwowego

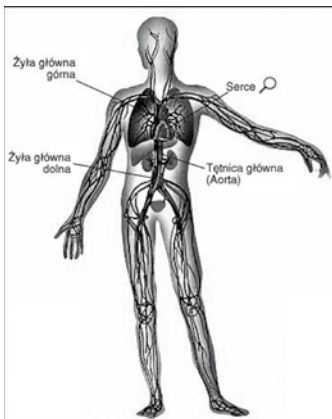


■ **Zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego**

kolatanie serca (> 10%)

bradykardia
niedociśnienie ortostatyczne
(< 1%)

tachykardia (>1%)



■ **Zaburzenia ze strony układu pokarmowego**



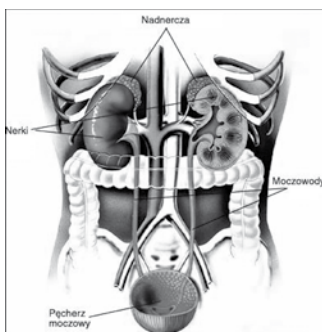
nudności, suchość w ustach,
zaparcie, biegunka (>10%)

niestrawność, wymioty, bóle brzucha,
wzdęcia z oddawaniem wiatrów,
wzmoczone ślinienie,
zmniejszenie masy ciała,
zwiększenie masy ciała (>1%)

zwiększenie aktywności enzymów
wątrobowych (1%)

■ **Zaburzenia ze strony układu moczowego**

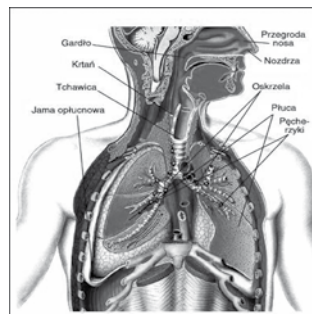
zaburzenia oddawania moczu,
wielomocz (> 1%)



■ **Zaburzenia ze strony układu oddechowego**

zapalenie błony śluzowej nosa,
zapalenie zatok (> 1%)

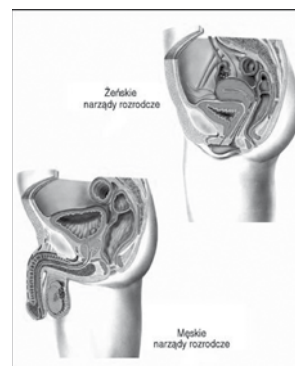
kaszel (< 1%)



■ **Zaburzenia ze strony układu rozrodczego**

zaburzenia ejakulacji, impotencja
brak orgazmu u kobiet,
zaburzenia miesiączkowania
(> 1%)

mlekotok, nasilenie libido
(< 1%)

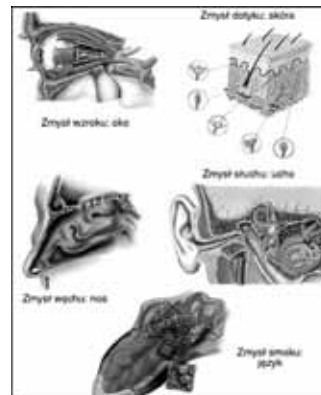


■ **Zaburzenia ze strony narządów zmysłów**

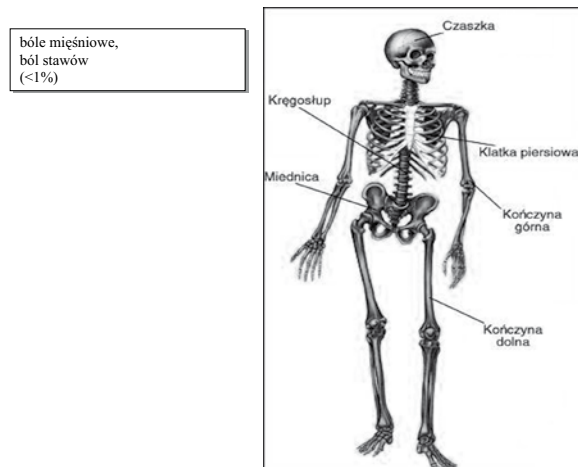
wzmoczone pocenie się,
zaburzenia akomodacji
(<10%)

wysypka, świąd,
zaburzenia widzenia,
zaburzenia smaku (>1%)

uczulenie na światło,
obrzęk naczynioruchowy,
szumy uszne (<1%)



▪ Zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego



▪ Zaburzenia ogólnoustrojowe

Bardzo częste (> 10%)

Osłabienie

Częste (> 1 %)

Zmęczenie, ziewanie

Niezbyt częste (< 1 %)

Reakcje alergiczne, omdlenie, złe samopoczucie, reakcje rzekomoanafilaktyczne

Przypadki ciężkich, czasami zakończonych zgonem, działań niepożądanych opisywano u pacjentów otrzymujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny w skojarzeniu z inhibitorami

monoaminooksydazy, w tym selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy – selegiliną i odwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy – moklobemidem oraz u pacjentów, u których ostatnio odstawiono selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i wdrożono do leczenia inhibitory MAO.

Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania citalopramu i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca.

Podsumowanie

Przeciwdepresyjną skuteczność citalopramu wykazały badania porównawcze z placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Skuteczność ta jest porównywalna z innymi SSRI, jak i trój- i czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Jak pozostałe SSRI, citalopram okazał się skuteczny w wielu innych zaburzeniach psychicznych: zespole napadowego lęku, zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym, fobii społecznej.

Większość działań niepożądanych towarzyszących terapii citalopramem ma charakter łagodny i przejściowy. Zazwyczaj pojawiają się podczas pierwszych 2 tygodni terapii i zmniejszają się w trakcie jej kontynuowania [3-5,10-15].

Adres do korespondencji:

Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Długa1/2; 61-848 Poznań
Tel.: (+48) 609-801-273
E-mail: katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Farmakologia: podstawy farmakoterapii: podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy. Wojciech Kostowski, Zbigniew S. Herman (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2005.
2. Pużyński S. Depresje i zaburzenia afektywne. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2002.
3. Landowski J, Janusz Robakowski J. Farmakologiczne i kliniczne własności citalopramu. Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii 2002;4.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Cilon.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Aurex.
6. Załuska M. Diagnoza i terapia hiponatremii u pacjenta z zaburzeniami psychicznymi. Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii 2005;2:155-66.
7. Siegler EI, Tammres D, Berlin JA i wsp. Risk factors for the development of hyponatremia in psychiatric patients. Arch Intern Med 1995;155:953-7.
8. Laureno R, Karp B. Myelinolysis after correction of hyponatremia. Ann Intern Med 1997;126:57-62.

9. Baylis PH. The syndrom of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:1495-9.
10. Pużyński S. Leki przeciwdepresyjne i zasady ich stosowania. *Przewodnik Lekarza* 2002;5:10-22.
11. Pużyński S. 50 lat stosowania leków przeciwdepresyjnych. *Medycyna Praktyczna* 2007;03:6.
12. Möller HJ, Müller WE, Rüther E, Zyss T (red). *Nowoczesne leki przeciwdepresyjne*. Wrocław: Wydawnictwo: Elsevier Urban & Partner; 2004.
13. Landowski J. Citalopram w ambulatoryjnej monoterapii zespołów depresyjnych. *Psychiatria Polska* 2000;3.
14. Koenig AM, Thase ME. Leki pierwszego wyboru w terapii depresji - który najlepszy? *Medycyna Praktyczna* 2009;7.
15. Koenig AM, Thase ME. Leki pierwszego wyboru w terapii depresji - który jest najlepszy? *Medycyna Praktyczna* 2009;7:49-59.