

## Hiponatremia – działanie niepożądane leczenia psychiatrycznego. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

### *Hyponatremia – adverse effect of psychiatric treatment. Case report and literature review*

Katarzyna Korzeniowska, Anna Flotyńska-Adamczyk

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Streszczenie

**Wstęp.** Hiponatremia, definiowana jako stężenie sodu w surowicy  $<135$  mmol/l, jest częstszym zaburzeniem elektrolitowym obserwowanym zarówno u pacjentów hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie, które ma negatywne konsekwencje w zakresie chorobowości i śmiertelności. Hiponatremia obserwowana jest w przebiegu chorób przewlekłych (np. choroby serca, choroby nerek, cukrzyca) ale częstym powodem tego zaburzenia jest prowadzona farmakoterapia. Mechanizm działania leków prowadzący do hiponatremii wynika albo z zahamowania resorpcji zwrotnej sodu w cewkach nerkowych, albo z nadmiernego wydzielania wazopresyny. **Material i metody.** Przedstawiamy przypadek 68 letniej pacjentki, która została przyjęta do szpitala z powodu osłabienia, narastającej od dwóch dni duszności i kaszlu oraz szybszej męczliwości. Przeprowadzone przy przyjęciu badania laboratoryjne wykazały hiponatremię (113 mmol/L) a wywiad – wieloletnią depresję i nikotynizm, przewlekłe używanie alkoholu. Przed hospitalizacją pacjentka przyjmowała: chlorprotixen 100 mg/dobę, mirtazapinę 45mg/dobę oraz citalopram 40mg/dobę. Podczas hospitalizacji włączono dożylny wlew 0,9%NaCl wraz z 10ml 10% NaCl w celu uzupełnienia sodu. Ponadto stosowano tlenoterapię, wziewy z fenoterolu + ipratropium i budesonidu. **Wyniki.** Po niewielkim zwiększeniu stężenia sodu uzyskano poprawę funkcji poznawczych. Po normalizacji hiponatremii oraz poprawie stanu klinicznego, pacjentkę wypisano do domu z zaleceniami konsultacji psychiatrycznej w celu modyfikacji farmakoterapii i dosalania pokarmów. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia hiponatremii podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych. Uzasadnia również konieczność systematycznego kontrolowania natremii u osób szczególnie narażonych na to zaburzenie wodno-elektrolitowe, do których należą starsi pacjenci wymagający terapii z zastosowaniem leków stwarzających ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego. *Geriatrics 2023;17:87-91. doi: 10.53139/G.20231712*

**Słowa kluczowe:** hiponatremia, leki przeciwdepresyjne, niepożądane działanie leku

#### Summary

**Introduction.** Hyponatremia, defined as serum sodium  $<135$  mmol/l, is a more common electrolyte disturbance seen in both inpatient and outpatient settings, with negative consequences in terms of morbidity and mortality. Hyponatremia is observed in the course of chronic diseases (e.g. heart disease, kidney disease, diabetes); however, another frequent cause of this disorder is pharmacotherapy. The mechanism of action of drugs leading to hyponatremia results from either inhibition of renal tubular sodium reabsorption or excessive vasopressin secretion. **Material and methods.** We present the case of a 68-year-old patient who was admitted to the hospital due to weakness, dyspnoea and cough that had been increasing for two days, and fatigue. Laboratory tests performed on admission showed hyponatremia (113 mmol/L), and the medical history showed long-term depression, nicotine use, and chronic alcohol use. Before hospitalization, the patient was taking: chlorprothixene 100 mg/day, mirtazapine 45 mg/day and citalopram 40 mg/day. During hospitalization, an intravenous infusion of 0.9% NaCl was started with 10 ml of 10% NaCl to replenish sodium. In addition, oxygen therapy, fenoterol + ipratropium and budesonide inhalations were applied. **Results.** After a slight increase in sodium concentration, an improvement in cognitive functions was observed. The patient was discharged home after normalization of hyponatremia and

improvement of clinical condition, with recommendations for psychiatric consultation and additional salting of food. **Conclusions.** The described case confirms the risk of hyponatraemia during the use of antidepressants. It also justifies the need for systematic monitoring of natremia in people particularly vulnerable to this water and electrolyte disturbance, including elderly patients requiring therapy with drugs that pose a risk of hyponatraemia. *Geriatrics 2023;17:87-91. doi: 10.53139/G.20231712*

*Keywords: hyponatremia, antidepressants, adverse drug reaction*

## Wstęp

Hiponatremia, definiowana jako stężenie sodu w surowicy  $<135$  mmol/l to jedno z najczęściej obserwowanych zaburzeń wodno-elektrolitowych w praktyce lekarskiej. Oznaczenie natremii potwierdza, że problem ten dotyczy nawet 1/3 wszystkich pacjentów przebywających w izbach przyjęć lub na oddziałach szpitalnych. Zaburzenie to wpływa na zwiększoną chorobowość, śmiertelność oraz na przedłużenie hospitalizacji, a częstość jego występowania rośnie z wiekiem pacjenta. W większości przypadków hiponatremia jest pierwotnym zaburzeniem gospodarki wodnej – następstwem względnego nadmiaru wody ustrojowej w stosunku do ustrojowych zasobów sodu. Najczęstszą przyczyną hiponatremii jest upośledzenie wydalania wolnej wody przez nerki w wyniku nieadekwatnie zwiększonego wydzielania wazopresyny pod wpływem bodźców nieosmotycznych.

Uwzględnia się kilka podziałów hiponatremii:

1. Ze względu na stężenie  $\text{Na}^+$ :
  - a. postać łagodna – 130-134 mmol/l,
  - b. postać umiarkowana – 125-129 mmol/l,
  - c. postać ciężka  $<125$  mmol/l.
2. Ze względu na czas rozwijania się:
  - a. postać ostra – udokumentowany czas trwania  $<48$  h,
  - b. postać przewlekła – udokumentowany czas trwania  $\geq 48$  h oraz każda hiponatremia o nieudokumentowanym czasie trwania, jeżeli dane kliniczne i informacje z wywiadu nie wskazują na hiponatremię ostrą.
3. W zależności od objętości płynów ustrojowych:
  - a. hipowolemiczna – jest wynikiem jednoczesnej utraty wody i sodu przez skórę, przewód pokarmowy i nerki. Może być spowodowana przez wymioty, biegunkę, zapalenie trzustki, oparzenia skóry i błon śluzowych, stosowanie diuretyków, nefropatię oraz chorobę Addisona,

- b. hiperwolemiczna – może wystąpić w niewydolności serca, marskości wątroby z wodobrzuszem oraz w chorobach nerek,
- c. normowolemiczna – występuje przede wszystkim w ciężkich przypadkach niedoczynności tarczycy oraz przedniego płata przysadki, może być spowodowana przez stosowanie niektórych leków.

Objawy obserwowane u pacjentów zależą od nasilenia i szybkości zmniejszania się stężenia sodu w osoczu, osmolalności efektywnej osocza oraz od kierunku i wielkości zmian wolemii.

W większości przypadków w powoli rozwijającej się hiponatremii łagodnej i umiarkowanej nie obserwuje się poważnych objawów ze strony OUN. U pacjentów mogą występować zaburzenia koncentracji, funkcji poznawczych i równowagi. W hiponatremii ciężkiej pojawiają się wymioty, nadmierna senność, drgawki, śpiączka.

Hiponatremia towarzyszy najczęstszym chorobom przewlekłym (choroby serca, choroby nerek, cukrzyca, choroby onkologiczne), występuje także u pacjentów oddziałów zabiegowych.

Również substancje lecznicze powszechnie stosowane w niemal wszystkich dziedzinach medycyny mogą w sposób bezpośredni lub pośredni wpływać na zmniejszenie stężenia sodu w surowicy. Mechanizm działania leków prowadzący do hiponatremii wynika albo z zahamowania resorpcji zwrotnej sodu w cewkach nerkowych, albo z nadmiernego wydzielania wazopresyny. Polekowa przyczyna hiponatremii może zostać łatwo przeoczona, dlatego niezwykle ważnym narzędziem w jej diagnostyce jest skrupulatnie zebrany wywiad medyczny [1-6].

## Opis przypadku

Pacjentka lat 68 została przyjęta na SOR z powodu osłabienia, narastającej od dwóch dni duszności i kaszlu oraz szybszej męczliwości. W wykonanym RTG klatki piersiowej opisano obustronnie i odnętkowo w polach dolnych i środkowych płuc

drobnosmużkowate zagęszczenia zapalno-zastoinowe, częściowo zmiany przewlekłe. Ponadto miąższ płucny powietrzny bez zmian ogniskowych, serce powiększone, mitralne. Jamy opłucnowe wolne od płynu. W badaniach laboratoryjnych przy przyjęciu odnotowano nieprawidłowe wartości: stężenie sodu 113 mmol/L; hs Troponina T 18 ng/L; NT-pro BNP 1776 pg/mL; Przeprowadzony wywiad wykazał wieloletnią depresję i nikotynizm, przewlekłe używanie alkoholu. Przed hospitalizacją pacjentka przyjmowała: chlorprotixen 100 mg/dobę, mirtazapinę 45 mg/dobę oraz citalopram 40mg/dobę. Chora została przekazana na Oddział Chorób Płuc. Dzień przed przyjęciem do szpitala pacjentka otrzymała dodatkowo od lekarza rodzinnego amoksylinę z kwasem klawulanowym 1750 mg + 250 mg/dobę, nebiwolol 5mg/dobę, teofilinę 300 mg/dobę oraz torasemid 10mg/dobę. Podczas hospitalizacji włączono dożylny wlew 0,9%NaCl wraz z 10ml 10% NaCl w celu uzupełnienia sodu. W drugim dniu leczenia odnotowano stężenie sodu 116 mmol/L, w trzecim 117 mmol/L, w siódmym 137 mmol/L. Ponadto u pacjentki stosowano tlenoterapię, wziewy z fenoterolu + ipratropium i budesonidu. Po zwiększeniu stężenia sodu uzyskano poprawę funkcji poznawczych. Po normalizacji hiponatremii oraz poprawie stanu klinicznego, pacjentkę wypisano do domu z zaleceniami konsultacji psychiatrycznej w celu modyfikacji farmakoterapii i dosalania pokarmów. U wyżej opisanej chorej za mechanizm prowadzący do hiponatremii uznano dysregulację mechanizmów kontroli wydzielania hormonu antydiuretycznego ADH (wazopresyny) objawiającej się zespołem SIADH (ang. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Hypersecretion*).

## Dyskusja

Hiponatremia to często występujące zaburzenie elektrolitowe u pacjentów psychiatrycznych, które może dotyczyć 10,5% tej populacji. Uważa się, że hiponatremia jest często niedodiagnozowana w tej populacji chorych, ponieważ jej objawy kliniczne mogą naśladować objawy choroby psychicznej. Do czynników ryzyka hiponatremii w tej grupie chorych należą bardzo podeszły wiek (powyżej 80 lat), niska masa ciała, płeć żeńska, historia hiponatremii/niskiego wyjściowego stężenia sodu, dłuższy czas trwania choroby psychicznej oraz równoczesna terapia lekami, o których wiadomo, że powodują hiponatremię np. inhibitory konwertazy angiotensyny, diuretyki, inhi-

bitory pompy protonowej. Zaburzenia funkcji nerek, polipragmazja, otępienie i inne zaburzenia wieku podeszłego mogą nasilać hiponatremię. Potencjalnymi czynnikami ryzyka rozwoju hiponatremii u pacjentów psychiatrycznych są również stany zwiększające spożycie wody – stany urojeniowe, zachowania obsesyjno-kompulsyjne i suchość w jamie ustnej (antycholinergiczne działanie niepożądane wielu leków psychiatrycznych). Hiponatremia może również być rezultatem stosowania leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych i normotymicznych [7-10].

Pacjentka opisana w artykule od wielu lat leczona była z powodu depresji citalopramem (selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny; ang. SSRI – *selective serotonin reuptake inhibitor*), mirtazepiną (lek o działaniu noradrenergicznym i specyficznym serotoninergicznym, ang. NaSSAs – *noradrenergic and specific serotonergic antidepressant*) oraz chlorprotiksenem (lek przeciwpsychotyczny).

Liczne badania wykazały, że hiponatremia diagnozowana jest pacjentów leczonych SSRI z częstością wahającą się od 0,5% do 32%. Czynnikiem ryzyka rozwoju hiponatremii podczas stosowania leków z tej grupy są: starszy wiek, płeć żeńska, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych, mała masa ciała i niższe wyjściowe stężenie sodu w surowicy. W opublikowanych doniesieniach hiponatremia rozwijała się w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia i ustępowała w ciągu 2 tygodni po przerwaniu leczenia. Najczęstszym mechanizmem doprowadzającym do hiponatremii jest zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (zespół SIADH; ang. *syndrome of inappropriate secretion of ADH*, zespół Schwartza-Barttera). Zespół ten po raz pierwszy opisany w 1967 przez Schwartza i Barttera. Leczenie tej postaci hiponatremii związanej ze stosowaniem SSRI obejmuje ograniczenie spożycia wody i wymuszenie łagodnej diurezy za pomocą diuretyku pętlowego. Cięższe przypadki można leczyć większymi dawkami diuretyków pętlowych i roztworem hipertonicznej soli fizjologicznej. Ponowne podanie tego samego leku lub innego z grupy SSRI powodowało często nawrót hiponatremii [11-12]. Badanie Viramontesa i wsp. przeprowadzone wśród pacjentów w wieku 60 lat lub starszych dotyczyło związku między hiponatremią a stosowanymi przez nich lekami przeciwdepresyjnymi. Autorzy potwierdzili, że stosowanie SSRI związane jest z ryzykiem hiponatremii u osób starszych. Spośród stosowanych leków z grupy SSRI, fluoksetyna, paroksetyna i ser-

tralina najczęściej powodowały to działanie niepożądane [13]. Wcześniejsze badania Moviga i wsp. wykazały czterokrotnie zwiększone ryzyko rozwoju hiponatremii głównie osób w podeszłym wieku (średnia wieku 71 lat) przyjmujących leki z grupy SSRI lub wenlafaksynę w porównaniu z pacjentami niestosującymi leki przeciwdepresyjne o działaniu serotonergicznym [14]. Inne badanie przeprowadzone przez Moviga i wsp. wykazało ponad 3-krotnie zwiększone ryzyko hiponatremii u pacjentów stosujących SSRI w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi, a z ryzyko wzrastało ponad 13 razy, jeśli pacjent był w podeszłym wieku oraz równocześnie stosował diuretyki [15]. Seifert i wsp. stworzyli wielośrodkowy program nadzoru lekowego oceniający ciężkie lub nietypowe działania niepożądane występujące podczas leczenia lekami psychotropowymi. Na podstawie analizy ponad 462 tysięcy pacjentów szpitali psychiatrycznych autorzy potwierdzili 210 przypadków hiponatremii (0,05% pacjentów), z których ponad 50 % przebiegało bezobjawowo, 19,0% miało ciężkie objawy (np. drgawki, wymioty). Zaburzenie to występowało średni 7 dni od podania pierwszej dawki leku lub zwiększenia jego dawki. Częstość występowania hiponatremii była najwyższa wśród pacjentów przyjmujących dwa leki przeciwpadaczkowe – okskarbazepinę (1,7% leczonych pacjentów) i karbamazepinę (0,17%). Leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI – *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*) spowodowały 0,09 % przypadków hiponatremii a SSRI 0,071%. Leki przeciwpsychotyczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mirtazapina wykazały znacznie mniejszą częstość ryzyka tego powikłania. Ryzyko hiponatremii było 16-42 razy większe wśród pacjentów leczonych równocześnie innymi lekami potencjalnie indukującymi to zaburzenie – leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny II i inhibitory pompy protonowej. Kobiety stosujące SNRI w wieku  $\geq 65$  lat równocześnie z innymi lekami indukującymi hiponatremię zostały zidentyfikowane jako populacja o najwyższym ryzyku rozwoju hiponatremii [16].

Moscona-Nissan i wsp. przeanalizowali wyniki 30 851 pacjentów leczonych mirtazapiną. Częstość występowania hiponatremii wywołanej lekiem wynosiła 3,26%, a najbardziej prawdopodobną przyczyną zaburzenia zdaniem autorów był zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Hiponatremia i SIADH występowały częściej u kobiet (71,4%), a najczęstszymi objawami klinicznymi było splątanie (57%), senność (42%) i zaburzenia mowy (28%). Średnie oznaczone stężenie sodu w surowicy wynosiło 117 mEq/l, średni czasu między podaniem mirtazapiny a objawami klinicznymi wynosił 34 dni. Zdaniem autorów stosowanie mirtazapiny wiąże się z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia hiponatremii i należy ją rozważyć jako terapię alternatywną u pacjentów wymagających leków przeciwdepresyjnego, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego [17].

## Podsumowanie

Liczne substancje lecznicze powszechnie stosowane w niemal wszystkich dziedzinach medycyny w sposób bezpośredni lub pośredni mogą wpływać na zmniejszenie stężenia sodu w surowicy. Hiponatremia, która, z uwagi na poważne implikacje kliniczne, stanowi istotny, chociaż wciąż niedoceniany, problem interdyscyplinarny. Polekowa przyczyna hiponatremii może zostać łatwo przeoczona, dlatego niezwykle ważnym narzędziem w jej diagnostyce jest skrupulatnie zebrany wywiad medyczny.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
✉ Katarzyna Korzeniowska  
Zakład Farmakologii Klinicznej  
Katedra Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
ul. Marii Magdaleny 14; 61-848 Poznań  
☎ (+48 61) 853 31 61  
✉ katakorz@wp.pl

**Piśmiennictwo/References**

1. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.19.1.3.1>. (dostęp 13.06.2023).
2. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al. Hyponatraemia diagnosis and treatment clinical practice guidelines. *Nefrologia*. 2017;37(4): 370-80.
3. Wiśniewski OW, Łącka K. Hiponatremia w świetle najnowszych wytycznych – diagnostyka i różnicowanie. *Pol Merkur Lekarski*. 2018;45(268):168-72.
4. Hiponatremia: leczyć dożylnie czy doustnie, zwiększać podaż soli czy ograniczać podaż wody? <https://podyplomie.pl/medycyna/34045,hiponatremia-leczyc-dozylnie-czy-doustnie-zwiekszac-podaz-soli-czy-ograniczac-podaz-wody> (dostęp 13.06.2023).
5. Ramos-Levi AM, Duran Rodriguez-Hervada A, et al. Drug-induced hyponatremia: an updated review. *Minerva Endocrinol*. 2014;39(1):1-12.
6. Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, et al. Hyponatremia-Inducing Drugs. *Front Horm Res*. 2019;52:167-77.
7. Powle H, Shet A, Mendonca A, et al. Identification of risk factors associated with hyponatremia in psychiatric patients: a case-control study. *Med Pharm Rep*. 2022 ;95(4):430-7.
8. Sivaraman S, Rajajeyakumar M. Psychiatric aspects of hyponatremia – A clinical approach. *J Psychol Psychother*. 2016;6:e111.
9. Joshi HM, Gupta S, Malhotra S, Patel P. A case series on drug induced hyponatremia: Uncommon adverse effect of commonly used drugs. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2018;7:1200–4.
10. Stelmach E, Hołownia O, Słotwiński M, et al. Hiponatremia in the practice of a psychiatrist. Part 1: SIADH syndrome and drug-induced hyponatremia. *Curr Probl Psychiatry* 2017;18(2): 120-37.
11. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother*. 2006;40(9):1618-22.
12. Jung YE, Jun TY, Kim KS, Bahk WM. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49(7):437-43.
13. Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. *Consult Pharm*. 2016;31(3):139-50.
14. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW et al. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:143-8.
15. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW et al. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:363-9.
16. Seifert J, Letmaier M, Greiner T, et al. Psychotropic drug-induced hyponatremia: results from a drug surveillance program-an update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021 ;128(8):1249-64.
17. Moscona-Nissan A Sr, López-Hernández JC, González-Morales AP. Mirtazapine Risk of Hyponatremia and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in Adult and Elderly Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(12):e20823.