

Hyponatrémia – komplikácia liečby karbamazepínom

I. Dedinská, V. Maňka, I. Ságová, A. Klimentová, P. Makovický, J. Polko, J. Sadloňová, M. Mokáň

I. interná klinika Lekárskej Fakulty UK a UN Martin, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

Súhrn: Hyponatrémia je definovaná plazmatickou koncentráciou sodíka nižšou ako 135 mmol/l. Závažnou sa stáva pri hodnotách nižších ako 120 mmol/l. Najčastejšie príčiny hyponatrémie sú: extrarenálne straty (GIT, koža, krvácanie, sekvestrácia), renálne straty (diuretiká, nefritída so stratou soli, osmotická diuréza, Addisonova choroba), hypotyreóza, deficit glukokortikoidov, emočný stres, bolesť, pseudo-hyponatrémia (nesprávny odber, dyslipoproteinémia). V klinickom obraze dominuje únava, slabosť, bolesti hlavy a závraty. Pri stupňovaní deficitu sa stáva pacient delirantný, komatózny, až s vývojom šoku. V diferenciálnej diagnostike je potrebné oddiferencovať nedostatočný príjem sodíka (veľmi zriedkavé) od podstatne častejšej príčiny, čo je strata sodíka, ktorú môže spôsobiť: nadmerné potenie, vracanie s vývojom metabolickej alkalózy, hnačky s vývojom metabolickej acidózy, renálne straty (polyurická fáza akútneho obličkového zlyhania). Liečba hyponatrémie: intenzívna liečba začína pri hodnotách plazmatickej koncentrácie sodíka pod 120 mmol/l, alebo ak sa vyskytujú neurologické príznaky edému mozgu. V terapii sa treba vyhybať rýchlym infúziám hypertonických soľných roztokov (3–5 % roztoky NaCl) vzhľadom na nebezpečenstvo vzniku závažných komplikácií CNS (intrakraniálne krvácanie, atď.). Odporúča sa upraviť plazmatickú koncentráciu Na⁺ do 120 mmol/l počas prvých 4 hod, ďalšia korekcia nemá prevyšovať 2 mmol/hod. Dôležitá je liečba základného ochorenia. Prezentujeme 2 kazuistiky 74-ročnej pacientky a 69-ročnej pacientky s hyponatrémiou spôsobenou užívaním karbamazepínu. Chceme upozorniť na známy nežiaduci účinok karbamazepínu pri dlhodobej liečbe, ale aj na hyponatrémiu vzniknutú do 48 hod od začiatku užívania lieku.

Kľúčové slová: hyponatrémia – karbamazepín – epilepsia – nežiaduci účinok

Hyponatremia – carbamazepine medication complications

Summary: Hyponatremia can be defined like the low sodium concentration, lower than 135 mmol/l. It becomes really serious when the concentration is lower than 120 mmol/l. The most frequent causes of hyponatremia are: the extrarenal loss (GIT, skin, bleeding, sequestration), the renal loss (diuretics, nephritis with the salt loss, osmotic diuresis, the Addison disease), hypothyroidism, the lack of glucocorticoids, emotional stress, pain, pseudohyponatremia (incorrect taking, dyslipoproteinemia). There is fatigue, exhaustion, headache and vertigo dominating in the clinical record file. By the deficit increasing a patient becomes delirious, comatose even with the shock development. It is necessary to separate sufficient supply of sodium from much more often reason, which is loss of sodium which can be caused by: excessive sweating, vomiting with the metabolic alkalosis development, diarrhoea with the metabolic acidosis development, renal losses (a phase of renal failure). Treatment of hyponatremia: intensive treatment starts at the level of plasmatic concentration of sodium under 120 mmol/l or when neurological symptoms of brain oedema are present. In the therapy it is necessary to avoid fast infusions of hypertonic saline solutions (3–5% NaCl solutions) because of the danger of the development of serious CNS complications (intracranial bleeding, etc.). It is recommended to adjust the plasmatic concentration of sodium up to 120 mmol/l during the first four hours and a subsequent correction should not be higher than 2 mmol per an hour. Treatment of the basic illness is very important. We present 2 case histories: a 74-year old female patient and a 69-year old female patient both with the hyponatremia caused by taking of carbamazepine. We want to inform and warn about not only a well known side effect during long-term treatment but about hyponatremia that arose within 48 hours after the start of taking medicine as well.

Key words: hyponatremia – carbamazepine – epilepsy – side effect

Definícia a liečba hyponatrémie

Hyponatrémia je definovaná plazmatickou koncentráciou sodíka nižšou ako 135 mmol/l. Závažnou sa stáva pri hodnotách nižších ako 120 mmol/l. V praxi rozlišujeme 3 typy hyponatrémie:

- hypotonická hyponatrémia,
- pseudohyponatrémia,
- iné príčiny (napr. nesprávny odber krvi).

Hypotonická hyponatrémia: znížený, normálny a dokonca aj zvýšený

obsah telového sodíka (Na⁺). Hlavným určujúcim faktorom je objem extracelulárnej tekutiny (ECT).

Hypovolemická hypotonická hyponatrémia: vzniká pri extrarenálnych stratách (gastroenteritidy, profúzne potenie, popáleniny) alebo renálnych stratách (diuretiká, deficit mineralokortikoidov). V klinickom obraze dominujú príznaky deficitu extracelulárnej tekutiny (ECT), ako sú znížený turgor kože, tachykardia, ortostatická hypotenzia a oligúria. Pri extrarenálnych stratách obličky vylučujú koncen-

trovaný moč s nízkym obsahom Na⁺ (< 10 mmol/l). Vylučovanie izotonického moču s vysokým obsahom Na⁺ (> 20 mmol/l) je charakteristické pre renálne straty.

Izovolemická hypotonická hyponatrémia: je bez príznakov dehydratácie event. generalizovaného edému a pri vylúčení iných príčin (hypotyreóza, hypokorticismus, hypopituitarizmus) sa najskôr jedná o syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu – SIADH. Laboratórne je okrem hyponatrémie prítomná aj hypouriké-

mia a hypoazotémia, charakteristická je natriuréza (> 20 mmol/l), ktorá pokračuje aj pri veľmi nízkych hodnotách sodíka.

Hypervolemická hypotonická hyponatrémia: edémové stavy pri kardiálnej insuficiencii, cirhóze pečene, nefrotický syndróm, atď. Klinický obraz je charakteristický. Pacienti majú generalizované edémy a vylučujú malé množstvo koncentrovaného moču s nízkou koncentráciou Na^+ (< 10 mmol/l) [1].

Pseudohyponatrémia: znížená plazmatická koncentrácia Na^+ pri normálnej alebo zvýšenej osmolarite plazmy.

Izoosmotická hyponatrémia: hyperlipidémia a hyperproteinémia redukuje relatívne zastúpenie vody v plazme s nasledujúcim zdanlivým znížením plazmatickej koncentrácie Na^+ v jednotke objemu plazmy [1].

Hyperosmotická hyponatrémia: vyskytuje sa pri zvýšenej koncentrácii „nesodíkových“ osmoticky aktívnych látok v ECT, ako je glukóza, manitol. Zvýšenie glykémie o 10 mmol/l má za následok zníženie plazmatickej koncentrácie Na^+ o 2,88–3,24 mmol/l. U diabetikov je nevyhnutné korigovať hladinu nátría s ohľadom na glykémiu. Vzťah medzi hladinou glykémie a plazmatickou hladinou nátría nie je lineárny [2].

V klinickom obraze dominuje únava, slabosť, bolesti hlavy a závraty. Pri stupňovaní deficitu sa stáva pacient delirantný, komatózny, až s vývojom šoku. U starších pacientov dochádza k inverzii spánkového cyklu na spánok vo dne a bdenie počas noci.

V diferenciálnej diagnostike je potrebné oddiferencovať nedostatočný príjem sodíka (veľmi zriedkavé) od podstatne častejšej príčiny, čo je strata sodíka, ktorú môže spôsobiť: nadmerné potenie, vracanie s vývojom metabolickej alkalózy, hnačky s vývojom metabolickej acidózy, renálne straty (polyurická fáza akútneho obličkového zlyhania) [2].

Liečba hyponatrémie: intenzívna liečba začína pri hodnotách plazmatickej koncentrácie sodíka pod 120 mmol/l, alebo ak sa vyskytujú

neurologické príznaky edému mozgu. V terapii sa treba vyhýbať rýchlym infúziám hypertonických soľných roztokov (3–5% roztoky NaCl) vzhľadom na nebezpečenstvo vzniku závažných komplikácií CNS (intrakraniálne krvácanie, atď.) Odporúča sa upraviť plazmatickú koncentráciu Na^+ do 120 mmol/l počas prvých 4 hod, ďalšia korekcia nemá prevyšovať 2 mmol/hod. Dôležitá je liečba základného ochorenia [1].

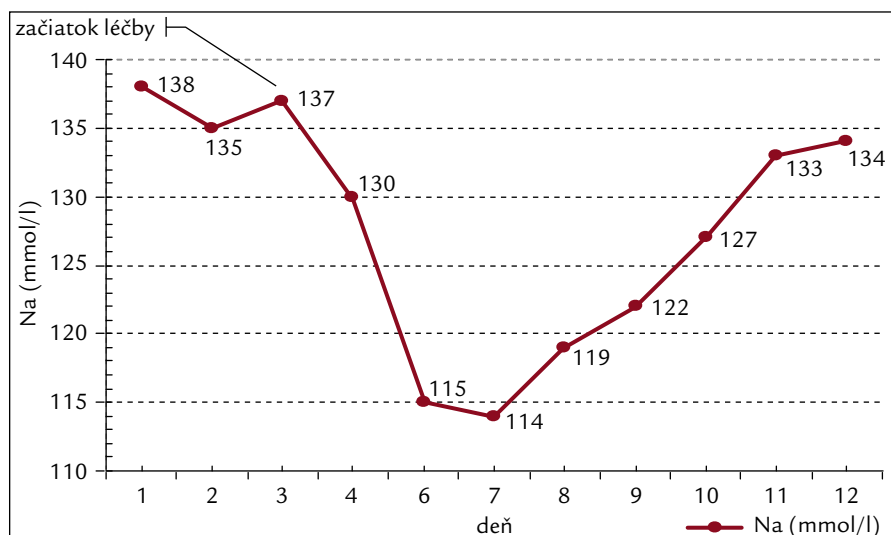
V klinickej praxi je dôležitá **diferenciálna diagnostika hyponatrémie** u pacientov s organickým poškodením mozgu. Hyponatrémia v týchto prípadoch môže súvisieť s neprimeranou sekréciou antidiuretického hormónu (SIADH), teda je **hyponatrémia dilučnou**, alebo je zapríčinená nadmernými stratami sodíka močom pri syndróme soľných strát centrálného pôvodu (Cerebral Salt Wasting Syndrom – CSWS). Jedná sa teda o **hyponatrémia deplečnú** [3]. Oba stavy majú rovnaký klinický a laboratórny nález hypotonickej hyponatrémie a hyperosmolarity moču, avšak zásadne sa odlišujú efektívnym cirkulujúcim objemom, ktorý je pri SIADH normálny alebo ľahko zvýšený, zatiaľ čo pri CSWS je znížený [4]. Vyšetrenia funkčných renálnych parametrov (exkrečná frakcia sodíka, celkový odpad sodíka močom, klírens bezsolútovej vody) umožňujú tieto stavy odlíšiť a začať liečbu, ktorá je v oboch prípadoch zásadne odlišná. Pri SIADH je nutná reštrikcia príjmu tekutín, zatiaľ čo pri CSWS je reštrikcia tekutín kontraindikovaná a je nutné efektívny cirkulujúci objem doplniť spolu so substitúciou strát sodíka [5].

Kazuistika 1

Prezentujeme kazuistiku 74-ročnej pacientky s chronickým obličkovým ochorením 3 št. podľa K/DOQI 3 kombinovanej etiológie (nefroskleróza, pozápalové zmeny), s ischemickou chorobou srdca hemodynamicky kompenzovanou pri prijatí, s arteriálnou hypertenziou medikamentózne stabilizovanom, v minulosti (rok 1986) po resekci adenómu hypofýzy a násled-

nej aktinoterapii pre expanzívny chromofóbný adenóm s prolaktínovou aktivitou so sekundárnym hypopituitarizmom a centrálnou hypotyreózou v sledovaní endokrinológa, pri prijatí bez substitučnej liečby. Pacientka bola prijatá na I. internú kliniku Univerzitnej nemocnice Martin v septembri roku 2007 za účelom dodiferencovania kolapsových stavov. V úvode hospitalizácie vylučujeme kardiálnu príčinu kolapsov (echokardiografické vyšetrenie bolo bez výraznejšej patológie, Holter EKG monitoring bol negatívny). V ďalšom priebehu sme doplnili neurologické vyšetrenie. Počas neurologického vyšetrenia dochádza k náhlemu zhoršeniu vedomia, pacientka neodpovedá na otázky, príkazy však vykoná. Po približne 3 min dochádza k spontánnej úprave ad integrum. Doplníme akútne CT vyšetrenie mozgu bez nálezu čerstvej lézie. CT obraz v porovnaní s predchádzajúcim vyšetrením (jún roku 2006) je nezmenený. Neurológ stav hodnotí ako epileptický paroxysmus, diagnózu potvrdilo aj EEG vyšetrenie s nálezom ložiskovej špecifickej aktivity frontotemporálne vľavo. Na odporúčenie neurológa bola začatá antiepileptická liečba karbamazepínom (2krát 150 mg).

V ďalšom priebehu napriek antiepileptickej liečbe zaznamenávame recidívy epileptických záchvatov s úpravou do 3–5 min. Po 48 hod od nasadenia karbamazepínu však dochádza k výraznému zhoršeniu vedomia pacientky v zmysle somnolencie až soporu, pacientka neodpovedá na otázky, stáva sa kvadruparetická. Laboratórne je prítomná život ohrozujúca hyponatrémia (117 mmol/l). Pacientka bola pri akútne zhoršenom stave vyšetrená endokrinológom, ktorý vzhľadom na laboratórne výsledky (hormóny štítnej žľazy v norme, hladina prolaktínu v norme, diurnálny profil kortizolu v referenčných hodnotách) hyponatrémia nedáva do súvisu s postihnutím gonadotropnej osi. Neurológ stav vedomia hodnotí ako pravdepodobnú kumuláciu epileptických paroxysmov až status epilepticus. Akútne EEG však pre uve-



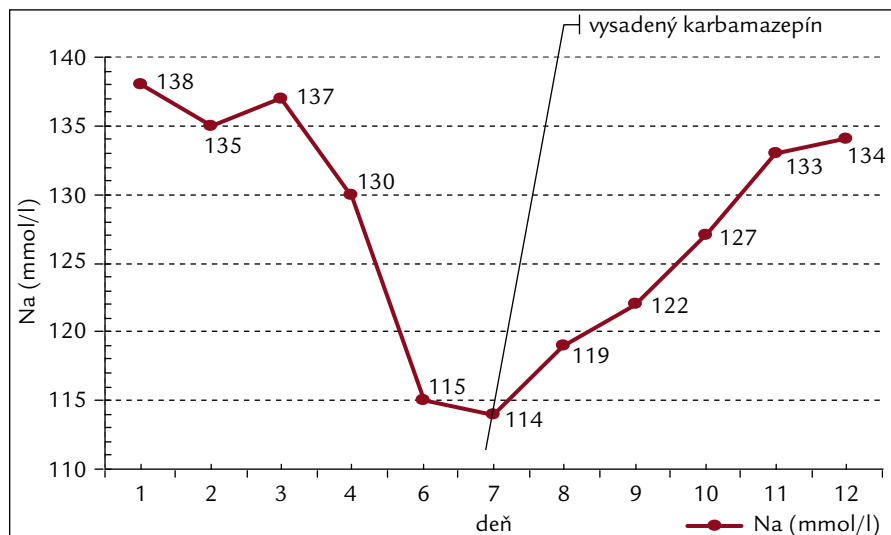
Graf 1. Začiatok liečby.

dené diagnózy nesvedčí, a preto zmenu liečby nenavrhne aj napriek vylúčeniu ostatných vyššie uvedených príčin hyponatrémie. Na grafe 1 vidíme dynamiku v plazmatickej hladine nátría v súvislosti s antiepileptickou liečbou. Po nasadení karbamazepínu dochádza k prvému poklesu hladiny nátría po 24 hod, život ohrozujúca hyponatrémia je prítomná už po 3 dňoch užívania (graf 1 – začiatok liečby).

Po zmene antiepileptickej liečby (fenytoin – 100 mg 3krát 1 tbl.) sa hodnoty nátría v sére zvyšujú nad 120 mmol/l už po 3 dňoch po zmene liečby (graf 2). Vedomie pacientky sa zlepšilo ad integrum, bez recidívy epileptických záchvatov v ďalšom priebehu hospitalizácie.

Kazuistika 2

69-ročná pacientka s anamnézou epilepsie dlhodobo v liečbe karbamazepínom, s periférnou hypotyreózou pri autoimunitnej tyreoidite v substitučnej liečbe (laboratórne pri prijatí eutyreóza), s ischemickou chorobou srdca hemodynamicky kompenzovaná, s artériovou hypertenziou, chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, opakovane hospitalizovaná pre hyponatrémie, bola prijatá na I. internú kliniku UNM v decembri roku 2010 pre symptomatickú ťažkú hyponatrémiu (113 mmol/l). Pacientka bola pri prijatí dezorientovaná a somnolentná. V priebehu hospitalizácie pacientku rehydratujeme, substituujeme nátrium v infúzii (2–3 mmol/l za 24 hod). Do-



Graf 2. Vysadený karbamazepín.

plnené USG vyšetrenie brucha preukázalo susp. adenóm ľavej nadobličky, ktorý verifikujeme aj CT vyšetrením. V spolupráci s endokrinológom bola vylúčená sekrečná aktivita adenómu, paraneoplastický pôvod hyponatrémie nepotvrdený. Po doplnení epileptickej anamnézy (epileptické záchvaty neprítomné posledných 10 rokov) a po negatívnom EEG vyšetrení (bez epileptiformnej aktivity) postupne vysadzujeme karbamazepín z chronickej liečby. Následne dochádza k úprave natrémie do fyziologických hodnôt, zlepšuje sa stav vedomia, pri prepustení je pacientka plne orientovaná. Pri ambulantnej kontrole laboratórnych parametrov eunatrémia pretrváva.

Diskusia

Hyponatrémia je jednou z najčastejších porúch minerálového hospodárstva, ktoré sa spájajú s užívaním liekov. Karbamazepín bol pôvodne schválený na liečbu neuralgií n. trigeminus v roku 1968 a v roku 1974 bol schválený pre liečbu epilepsie [6]. Karbamazepín je obvykle dobre znášaný, ale je známe celé spektrum jeho nežiaducich účinkov. Osobitný význam má hyponatrémia spôsobená SIADH. Lieky môžu SIADH pôsobiť dvomi spôsobmi. Jedna skupina liekov, ku ktorej patrí aj karbamazepín, stimuluje tvorbu antidiuretického hormónu, druhá zvyšuje citlivosť na antidiuretický hormón v obličkách [7]. V 14 kontrolovaných štúdiách s karbamazepínom malo 2,5 % pacientov hladinu sodíka < 125 mmol/l v porovnaní s placebom. Klinicky významné hyponatrémie sa obvykle vyskytli v prvých 3 mesiacoch liečby. Väčšina pacientov s hyponatrémiou bola bez klinických príznakov, prebiehala asymptomaticky, ale obzvlášť u starších pacientov môže vzniknutá hyponatrémia vyvolať epileptické záchvaty [8]. Hyponatrémia sa upravila po prerušení liečby počas 2–3 dní. Hladinu nátría v sére je nutné monitorovať u pacientov liečených karbamazepínom, obzvlášť u pacientov so sklonom k hyponatrémi (napr. pri užívaní

viacerých liekov spôsobujúcich hyponatrémiu), alebo ak sú prítomné príznaky poukazujúce na hyponatrémiu (nevoľnosť, malátnosť, bolesti hlavy, letargia, zmätenosť) [9]. Riziko vzniku hyponatrémie pri liečbe karbamazepínom zvyšuje vek nad 40 rokov, menštruácia, psychiatrické ochorenia, operácie a ženské pohlavie [10]. V literatúre sa popisujú prípady hyponatrémie v súvislosti s užívaním karbamazepínu, avšak len v raritných prípadoch ide o život ohrozujúci stav, ako sa jednalo u našej pacientky.

Záver

Záverom chceme upozorniť na známy nežiaduci účinok karbamazepínu. Faktory spojené so zvýšeným rizikom sú

však už menej zrozumiteľné. Zvýšené povedomie o týchto rizikách, starostlivý monitoring pacienta, ako aj informovanosť pacienta sú dôležité v prevencii komplikácií [11].

Literatúra

1. Dzúrik R, Trnovec T (eds). Štandardné terapeutické postupy. Martin: Osveta 2001; 390–392.
2. Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M (eds). Princípy internej medicíny. Bratislava: SAP 2001: 619.
3. Peters JP, Welt LG, Sims EA et al. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. Trans Assoc Am Physicians 1950; 63: 57–64.
4. Betjes MG. Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome. Eur J Intern Med 2002; 13: 9–14.
5. Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome: a review. Neurosurgery 1996; 38: 152–160.
6. Ranta A, Wooten GF. Hyponatremia due to an additive effect of carbamazepin and thiazide diuretics. Epilepsia 2004; 45: 879.

7. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342: 1581–1589.
8. Osorio I, Reed RC, Peltzer JN. Refractory idiopathic absence status epilepticus: a probable paradoxical effect of phenytoin and carbamazepine. Epilepsia 2000; 41: 887–894.
9. Alegre Herrera S, Araujo Sanabria J, Rubio JM. Clarithromycin-carbamazepine interaction: neurological symptoms and hyponatremia. Ann Med Interna 1998; 15: 48–49.
10. Palmer BF, Gates JR, Lader M. Causes and management of hyponatremia. Ann Pharmacother 2003; 37: 1694–1702.
11. Dong X, Leppik IE, White J et al. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. Neurology 2005; 65: 1967–1978.

MUDr. Ivana Dedinská, PhD.

www.jfmed.uniba.sk

e-mail: idedinska@yahoo.co.uk

Doručeno do redakcie: 7. 3. 2011

Prijato po recenzii: 16. 6. 2011

ZN ZDRAVOTNICKÉ NOVINY

Ty pravé s tradíciou

Od všeho o něco více

- **více** poradenství pro provozovatele lékařských praxí
- **více** informací pro zaměstnance i managementy zdravotnických zařízení
- **více** zpráv z domácího a zahraničního odborného tisku
- **více** aktualit z evropských i světových kongresů
- **více** výsledků z klinických studií
- **více** novinek z oblasti farmacie

www.zdravky.cz

ZN ZDRAVOTNICKÉ NOVINY

Elektronická aukce léků na vlastní oči a z první ruky

Průběh aukce v elektronické podobě probíhá podle zákona č. 40/1988 Sb., o volném obchodu s léky, a v souladu s právní úpravou, která upravuje obchodování s léky. Aukce probíhá v elektronické podobě, která umožňuje účastníkům aukce sledovat průběh aukce a podávat nabídky v reálném čase. Aukce probíhá v elektronické podobě, která umožňuje účastníkům aukce sledovat průběh aukce a podávat nabídky v reálném čase. Aukce probíhá v elektronické podobě, která umožňuje účastníkům aukce sledovat průběh aukce a podávat nabídky v reálném čase.

Prof. K. Cvačov nemocnice je náš

Nabízíme Vám, co klinická informatika nabízí pro oblast zdravotní péče. Informace o klinické informatice v oblasti zdravotní péče. Informace o klinické informatice v oblasti zdravotní péče. Informace o klinické informatice v oblasti zdravotní péče. Informace o klinické informatice v oblasti zdravotní péče.

Infoservis

INFORMAČNÍ KANÁL PRO SMLUVNÍ PARTNERY VŠEOBECNÉ ZDRAVOTNÍ POJISTOVNY ČESKÉ REPUBLIKY

8. 5. zdravotnických zařízení

ZN KONGRESOVÝ LIST

OBODNÁ PŘÍLOHA ZDRAVOTNICKÝCH NOVIN

ZN LÉKAŘSKÉ LISTY

OBODNÁ PŘÍLOHA ZDRAVOTNICKÝCH NOVIN

Otorinolaryngologie

Programové zaměření: Otorinolaryngologie. Programové zaměření: Otorinolaryngologie. Programové zaměření: Otorinolaryngologie. Programové zaměření: Otorinolaryngologie.

24. kongres european college of neuro-psychopharmacology

3. až 7. září
Paříž, Francie

ambit media