Geriatrický pacient s hyponatremií – polékové riziko?

Kateřina Ládová[1, 2], Milena Ivanova[2]
[1]Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova
[2]Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Hyponatremie je poměrně častým zdravotním problémem spojeným se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Projevy a důsledky hyponatremie mohou být o to závažnější u geriatrických pacientů. Diferenciální diagnostika hyponatremie včetně identifikace jejích příčin jsou extrémně důležité pro správné nastavení terapie. Faktorů podílejících se na vzniku hyponatremie může být mnoho a mohou se různě kombinovat. Řadí se mezi ně i užívaná léčiva. Cílem sdělení je na případu pacienta vyššího věku demonstrovat vybraná léčiva, která by mohla mít potenciální vliv na snížené hladiny sérového sodíku a jejichž znalostí můžeme v rámci poskytování racionální farmaceutické péče přispět k minimalizaci tohoto rizika.

Klíčová slova: antidepresiva, diuretika, geriatrický pacient, hyponatremie, klinický farmaceut.

Geriatric patient with hyponatremia – drug-related risk?

Hyponatremia is relatively common health problem associated with increased morbidity and mortality. Symptoms and consequences of hyponatremia may be even more serious in geriatric patients. Differential diagnosis of hyponatremia, including identification of its causes, is extremely important for proper adjustment of therapy. There are many factors which may contribute to hyponatremia and may be variously combined. They also include use of drugs. The aim of this paper is to demonstrate selected drugs that could potentially influence decreased serum sodium in the geriatric patient case report. Knowledge of these drugs may contribute to minimizing of the risk of hyponatremia in context of providing rational pharmaceutical care.

Key words: antidepressive agents, antidiuretic agents, geriatric patient, hyponatremia, clinical pharmacist.

Úvod

Hyponatremie je obvykle definována jako pokles koncentrace sodných iontů (Na^+) v séru pod hranici 135–137 mmol/l dle příslušné laboratorní metody, a jak uvádí Tabulka 1, lze ji klasifikovat podle různých kritérií. Jedná se o jev poměrně častý, spojený s významnými zdravotními riziky včetně zvýšené mortality. Akutní hyponatremie se projevuje nauzeou, zmateností a bolestí hlavy. Při závažném průběhu se může manifestovat zvracením, kardiopulmonální nestabilitou, somnolencí, křečemi nebo kómatem až smrtí. Ke klinickým příznakům a komplikacím chronické hyponatremie se řadí pády, nejistota při chůzi, synkopy, pokles kostní denzity vedoucí k hyponatremii indukované osteoporóze a zvýšenému riziku fraktur, poruchy kognitivních funkcí, ale také riziko iatrogenního poškození při rychlé korekci Na^+ (osmotický demyelinizační syndrom) a zvýšení mortality při hospitalizaci. Výskyt hyponatremie je častější u pacientů vyššího věku, u nichž dochází k prohloubení uvedených projevů a nárůstu rizika vzniku závažných komplikací. Problémem, především u mírné hyponatremie, je pozdní stanovení diagnózy, neboť příznaky bývají nespecifické, často přisuzované jiným onemocněním, a vzhledem ke schopnosti organizmu se adaptovat na nízké sérové hladiny sodíku může dojít k dlouhodobým komplikacím (1, 2, 3, 4).

Hyponatremie může být vyvolána mnoha různými příčinami, mezi něž se řadí i užívaná léčiva (Tab. 2). Některá léčiva jsou s tímto nežádoucím účinkem spjata významněji (vedle neadekvátní infuzní léčby například diuretika), u jiných léčiv jej předpokládáme a incidence rizika je spíše vzácná, popsaná na základě signálů z publikovaných kazuistik. Patofyziologie iatrogenní příčiny se odehrává převážně na úrovni homeostázy Na^+ a vody a ovlivnění sekrece antidiuretického hormonu (ADH) (5). Téměř vždy však nebývá přítomna pouze jedna příčina hyponatremie, ale dochází ke kumulaci více faktorů, což dokládá i předkládaný případ pacienta. Někdy se ani nepodaří příčinu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Kateřina Ládová, Ph.D., ladovaka@faf.cuni.cz
Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové
Akademika Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2016; 12(5): 210–212
Článek přijat redakcí: 7. 7. 2016
Článek přijat k publikaci: 16. 9. 2016

Tab. 1. *Rozdělení hyponatremie (dle 1)*

Dělení hyponatremie podle hladiny sodíku v séru	Lehká (≥ 120 mmol/l) Těžká (< 120 mmol/l)
Dělení hyponatremie podle délky trvání	Akutní (≤ 48 hod) Chronická (> 48 hod) Neznámého stáří (nově zjištěná)
Dělení hyponatremie podle klinických příznaků	Asymptomatická Symptomatická (příznaky lehké, střední, těžké)
Dělení hyponatremie podle tonicity (patofyziologie)	Hypovolemická Euvolemická Hypervolemická

**Klasifikace se může napříč literaturou a klinickou praxí lišit. Např. se jedná o detailnější rozdělení podle hladiny Na^+ na lehkou (134–130 mmol/l), středně těžkou (129–125 mmol/l) a těžkou (125 mmol/l) hyponatremii (3)*

Tab. 2. *Příčiny hyponatremie (dle 1, 2, 4)*

Snížený objem extracelulární tekutiny (hypovolemie)
Renální ztráty Na^+ (onemocnění ledvin, syndrom cerebrálně podmíněné ztráty soli), diuretika, hypoaldosteronizmus; extrarenální ztráty Na^+ (průjem, zvracení, pocení), snížený příjem Na^+
Zvýšený objem extracelulární tekutiny (hypervolemie)
Srdeční selhání, jaterní cirhóza, nefrotický syndrom
Normální objem extracelulární tekutiny (euvolemie)
Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, hypothyreóza, hypokortikalizmus, vysoký příjem vody a nedostatečný příjem elektrolytů a/nebo bílkovin

zcela určit. I z tohoto vyplývá, že diagnostika hyponatremie je velmi komplexní a obtížná, přičemž identifikace příčiny a správná klasifikace jsou klíčové pro nastavení optimální terapie. Cílem sdělení je na případu pacienta demonstrovat některá léčiva, která by mohla na základě současných literárních poznatků hladiny sérového Na^+ ovlivňovat. Znalostí léčiv potenciálně indukujících hyponatremií je tak možné přispět k předcházení manifestace tohoto rizika (1).

Popis případu

Muž ve věku 81 let byl přijat k hospitalizaci pro stav po pádu, kdy se ohnutý obouval. Po napřímení se mu zamotala hlava, ztratil rovnováhu, upadl a udeřil se do hlavy. Později uvedl, že sklon k pádům je již dlouhodobý, například před týdnem při vystupování z dopravního prostředku ztratil taktéž rovnováhu, trochu si narazil záda a udeřil se do hlavy. Pacient neupadl do bezvědomí a negoval zvracení, bolesti hlavy, dušnost, bolesti na hrudi či poruchy zraku, nicméně udával, že špatně se mu vede asi týden, kdy trvají tropická vedra. K tomu cítí velkou psychickou nepohodu a často je velmi rozrušený. Denně proto užívá minimálně jednu tabletu alprazolamu 0,25 mg, spíše ale 2 tablety.

Údaje z anamnézy pacienta

Pacient trpí chronickým vertigem neznámé etiologie, arteriální hypertenzí, benigní hyperplazií prostaty a dle dokumentace před několika lety prodělal krvácení z peptického vředu a úspěšnou radiofrekvenční ablaci pro paroxyzmální síňovou tachykardii. Jedná se o starobního důchodce s vysokoškolským vzděláním, který žije sám v bytě. Nekouří, alkohol pije příležitostně, denně pije 1 šálek černé kávy a v průběhu veder se snaží pít cca 3–4 litry vody denně. Alergická a rodinná anamnéza jsou bezvýznamné.

Farmakoterapie pacienta

Micardisplus 80/12,5 mg tbl. 1/2-0-0 (telmisartan, hydrochlorothiazid), Helicid 20 mg cps. 1-0-1 (omeprazol), Tanyz 0,4 mg cps. 1-0-0 (tamsulozin), Trittico 150 mg tbl. ret. 0-0-2/3 (trazodon) a již zmíněný alprazolam v léčivém přípravku (LP) Xanax 0,25 mg tbl. dle potřeby.

Objektivní a laboratorní vyšetření

Při příjmu k hospitalizaci byl naměřen krevní tlak 170/85 mmHg, tepová frekvence 84/min a dechová frekvence 16/min. Tělesná teplota byla 37,3 °C, váha 85 kg a výška 180 cm. Z objektivního hlediska nebyly shledány žádné abnormality. CT mozku neprokázalo známky krvácení, otoku, ani žádné traumatické změny. Vstupní laboratorní vyšetření poukázalo na hyponatremii (Na^+ = 116 mmol/l), hypochloremii (Cl^- = 83 mmol/l), pokles kalemie (K^+ = 3,8 mmol/l) a mírně zvýšenou glykemii (6,16 mmol/l). Parametry renálních a jaterních funkcí a krevní obraz odpovídaly normě.

Na základě vstupních vyšetření byly potíže pacienta přisouzeny chronickému dekompenzovanému vertigu při hyponatremii a hypochloremii v kombinaci s thiazidovými diuretiky a pitím většího množství čisté vody, to vše doprovázené dekompenzovaným anxiózně-depresivním syndromem a akcelerovanou arteriální hypertenzí. Tyto skutečnosti vedly k vysazení LP Micardisplus, nasazení LP Unipress 20 mg tbl. 1-0-0 (nitrendipin), Zoloft 50 mg tbl. ½-0-0 (sertralin) a Kalium chloratum 500 mg tbl. 1-1-1, doplněné o infuze fyziologického roztoku (FR) 3× denně 500 ml s rychlostí kapání 125 ml/hod tak, aby nebyla zvyšována hladina natria za 24 hod. o více než 10 mmol/l (4). K farmakoterapii stran potíží pacienta se následně vyjádřil klinický farmaceut.

Polékový vliv a intervence klinického farmaceuta

Jednou z příčin hyponatremie mohou být léčiva. Typickým příkladem jsou **diuretika**, a to thiazidová, která na podkladě různých a dosud ne vždy zcela objasněných mechanizmů ovlivňují homeostázu Na^+ a vody v distálních tubulech a sběrném kanálku. Thiazidy indukovaná hyponatremie může mít závažné důsledky, přičemž riziko je zpravidla významnější na počátku léčby – jeden až dva týdny od nasazení diuretika. U mnoha pacientů se však může vyvinout hyponatremie i po dlouhodobém a nekomplikovaném užívání diuretik, a to v důsledku nečekané odchylky, jako jsou například respirační infekce, gastrointestinální obtíže, změna dávky diuretika, manifestace srdečního selhání apod. Z biochemického pohledu lze thiazidy indukovanou hyponatremii spojovat s hypovolemií, nicméně klinicky se projevuje také euvolemií, podobně jako u syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), což může být problémem při diagnostické rozvaze. Důvodem normovolemie je i to, že u mnoha pacientů lze pozorovat vyšší pocit žízně (polydipsie) doprovázený nadměrným přísunem a nedostatečným vylučováním vody. Kličková diuretika jsou spjata s hyponatremií méně často, neboť působí pouze inhibici reabsorpce Na^+ v Henleyově kličce bez vlivu na transport vody v distálním tubulu a sběrném kanálku. Jejich vliv se může projevit zejména při současně vyvolané volumové depleci nebo při nadměrném příjmu vody. Diuretiky indukovaná hyponatremie může být obecně doprovázena mírnou hypokalemií a hyperglykemií. Mezi rizikové faktory patří vyšší věk, ženské pohlaví, nízký body mass index, pití alkoholu (zjm. piva), psychogenní polydipsie, hyperlipidemie, diabetes mellitus 2. typu apod. Léčba spočívá ve vysazení diuretika

a korekci sérových hladin Na^+ pomocí restrikce tekutin nebo podání FR dle volemie, případně při závažné hyponatremii hypertonického roztoku chloridu sodného. Také je třeba zkorigovat hypokalemii, která může přispívat k obtížnému vyrovnání hladin Na^+ (6, 7, 8).

Právě z těchto důvodů bylo prvním krokem ošetřujícího lékaře vysazení kombinovaného LP obsahujícího hydrochlorothiazid. Nicméně pacient užíval i další léčiva, která mohla s hyponatremií potenciálně souviset a jejichž vliv bylo vhodné minimalizovat. Signifikantní význam u hyponatremie je přisuzován **antidepresivům**, jejichž mechanizmus spočívá především v ovlivnění homeostázy vody zvýšenou produkcí ADH v hypotalamu. Důkazy o přispění trazodonu k hyponatremii nejsou příliš silné, přičemž pacient jej užíval dlouhodobě několik let bez patrného projevu hyponatremie. Naopak inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) se řadí mezi více riziková léčiva s incidencí 0,5 až 32 %, kdy se předpokládá indukce hyponatremie zejména v prvních týdnech léčby. Rizikovými faktory jsou vyšší věk a současné užívání thiazidových diuretik. Na druhou stranu je třeba vzít v potaz, že psychiatrické onemocnění samo o sobě a nutkavé pití vody u těchto pacientů mohou k hyponatremii významně přispívat. V rámci minimalizace rizika progrese snížených hladin Na^+ (a také potenciace serotonergního efektu) bylo přesto upozorněno na nevhodnost kombinace dvou antidepresiv s doporučením preferovat pouze jedno antidepresivum, ideálně trazodon, do korekce natremie. Zahájení psychiatrické péče pomocí farmakoterapie se navíc ukázalo u pacientů s hyponatremií často jako zbytné, protože zmatenost, poruchy koncentrace a nestabilní chůze ustoupily po kompenzaci vnitřního prostředí (9, 10, 11, 12).

Podle publikovaných kazuistik se do skupiny léčiv, která mohou vzácně způsobit hyponatremii, řadí **inhibitory protonové pumpy** (PPI). Studie jednoznačně prokazující souvislost mezi PPI a hyponatremií nebyly dosud provedeny. Častější signály o vlivu na Na^+ nejsou zřejmé ani vzhledem k tomu, že se jedná o široce používaná léčiva. Mechanizmus účinku není znám, přičemž se předpokládá princip SIADH (5, 13). Klinickým farmaceutem však byla vzhledem k přidruženým rizikovým faktorům (vyšší věk, další riziková léčiva apod.) doporučena redukce dávky omeprazolu, eventuálně jeho dočasné vysazení podle stavu pacienta.

Další průběh léčby

U pacienta byly vyšetřeny i další parametry pro vyloučení sekundární hyponatremie – kortizol a hormony štítné žlázy, které však nesignalizovaly žádnou poruchu. Spolu s dalšími vstupními hodnotami, které byly k dispozici (hypoosmolalita séra 261 mOsm/kg, hyperosmolalita moči 347 mOsm/kg, vysoké odpady Na^+ v moči 509 mmol/24hod., klinická euvolemie), tak byla, i za předpokladu, že užívání thiazidových diuretik může být spojeno s hyperosmolární močí, podpořena možná diagnóza SIADH v kombinaci s polékovým vlivem. Po vysazení diuretik na počátku hospitalizace a stále trvajících nízkých sérových hladinách Na^+ byl na základě doporučení klinického farmaceuta dále vysazen sertralin a redukován omeprazol na poloviční dávku. Také došlo k přehodnocení podávání FR, který by byl první volbou především u hypovolemických pacientů, (1) a po infuzích FR bylo u pacienta zaznamenáno pouze minimální zlepšení. FR byl nahrazen substitucí perorálního chloridu sodného v dávce 1 g 2× denně spolu s restrikcí tekutin do 1 litru denně. Následně došlo k postupnému vzestupu Na^+ a kompenzaci ostatních laboratorních hodnot, zlepšení vertiga a celkového psychického stavu.

Vzhledem ke klinickému efektu zvolené terapie a dostupným vyšetřovacím metodám se pravděpodobně jednalo o symptomatickou, těžkou, chronickou hyponatremii vzniklou v důsledku kombinace několika faktorů – SIADH, nadměrného příjmu tekutin a polékového vlivu. Pacient byl propuštěn ve stabilizovaném stavu s upravenou farmakoterapií bez léčiv s potenciálním vlivem na sérové hladiny sodíku. V terapii deprese zůstal pouze trazodon, přičemž stav pacienta se výrazně zlepšil po korekci natremie. Při propouštění do domácí péče bylo doporučeno dosolování a suplementace vápníkem a vitaminem D v prevenci zlomenin a dále byla provedena edukace o nutnosti pravidelných kontrol mineralogramu a krevního obrazu. V neposlední řadě byl pacient nasměrován na denzitometrické vyšetření, neboť magnetická rezonance páteře identifikovala komprese a subakutní fraktury některých obratlových těl.

Závěr

V kazuistice pacienta byly diskutovány tři lékové skupiny s potenciálním vlivem na hyponatremii. Existuje však mnoho dalších léčiv, kterým je tento vliv přisuzován, a to na různé úrovni publikovaných důkazů. Jediným dostupným zdrojem uceleně popisujícím asociaci léčiv se vznikem hyponatremie, který je citován napříč literaturou (včetně klinických doporučení (4)), je nesystematické review Liamis a kol. z roku 2008 (5). Ostatní práce se zaměřují spíše na konkrétní terapeutické skupiny, přičemž převážná většina je popsána formou případových studií. K více rizikovým léčivům se vedle diuretik a antidepresiv řadí antipsychotika a antiepileptika, dále léčiva užívaná v onkologii, deriváty sulfonylurey, opioidy nebo nesteroidní antiflogistika (NSAID). Vzácně byla hyponatremie popsána v kontextu s užíváním antiarytmik, trimetoprimu, teofylinu nebo některý antihypertenziv.

V naší klinické praxi jsme se setkali s mnohými případy včetně výše uvedeného, u kterých byla léčiva jednou z diskutovaných příčin vzniku nebo potenciace hyponatremie. Například jsme uvažovali polékový vliv u pacientů s těžkou hyponatremií, kterým byly podávány opioidy (konkrétně fentanyl ve formě transdermální náplasti) nebo NSAID (rektální aplikace indometacinu). Po vysazení těchto léčiv spolu s dalšími terapeutickými opatřeními hyponatremie se hladina sérového Na^+ postupně zkorigovala. V obou případech se jednalo o chronickou hyponatremii u geriatrických pacientů, proto je třeba zdůraznit nutnost nastavení bezpečné farmakoterapie u této populační skupiny, a minimalizovat tak nejen riziko vzniku hyponatremie.

LITERATURA

1. Jiskra J. Hyponatremie: diagnostický postup a nové léčebné možnosti. Interní Med 2012; 14(8 a 9): 312–317.
2. Čertíková Chábová V. Hyponatremie. Interní Med 2015; 17(3): 137–140.
3. Špaténková V, Škrabánek P. Protokol diagnostiky a léčby hyponatremie a hypernatrémie v neurointenzivní péči. Cesk Slov Neurol N 2015; 78/111(1): 34–37.
4. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant 2014; 29(Suppl 2): i1–i39.
5. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis 2008; 52(1): 144–153.
6. Diuretic-induced hyponatremia. [online]. UpToDate Inc, c2016. [cit. 2016-06-20]. URL: http://www.uptodate.com/contents/diuretic-induced-hyponatremia?topicKey=NEPH%2F2288&elapsedTimeMs=0&source=see_link&view=print&displayedView=full&anchor=H2.
7. Barber J, McKeever TM, McDowell SE, et al. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring re-

gimens after thiazide initiation? Br J Clin Pharmacol 2015; 79(4): 566–577.
8. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. J Geriatr Cardiol 2016; 13(2): 175–182.
9. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. Ann Pharmacother 2006; 40(9): 1618–1622.
10. Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. Consult Pharm 2016; 31(3): 139–150.
11. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. Am J Med 2006; 119(1): 71.e1–8.
12. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PA, et al. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. Drug Saf 2010; 33(2): 101–114.
13. Peyro Saint Paul L, Martin J, Gaillard C, et al. Moderate, potentially drug-induced hyponatremia in older adults: is there a benefit in drug reduction? J Am Geriatr Soc 2012; 60(10): 1991–1193.