

e-ISSN: 2345-0592	Medical Sciences	
Online issue	Official website:	
Indexed in <i>Index Copernicus</i>	www.medicisciences.com	

Antipsychotic induced hyponatremia: Clinical case report

Akvilė Gaupšaitė¹

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine*

Abstract

Introduction. Antipsychotics are one of the most commonly used medications in a psychiatric practice treating acute or chronic psychotic disorders. They often cause various adverse drug reactions (ADR), such as extrapyramidal symptoms, parkinsonism or metabolic syndrome. However, there is an increasing number of clinical cases of antipsychotic-induced hyponatremia, requiring hospitalization.

Clinical case: we report the clinical case of a 52 year old patient with paranoid schizophrenia who has been taking antipsychotic medication for more than 5 years. He was admitted to the emergency department after a first tonic-clonic seizure due to severe hyponatremia. The patient was diagnosed with impaired antidiuretic hormone secretion syndrome, possibly caused by antipsychotic medications.

Literature review: hyponatremia is one of the most common electrolyte disorders that afflict hospitalized patients. There are an increasing number of clinical cases where antipsychotics cause this electrolyte imbalance. One of the possible mechanisms for the development of hyponatremia is the syndrome of impaired antidiuretic hormone secretion, although further research on this topic remains needed.

Conclusion: this case, like many others, highlights the gap in the outpatient treatment of psychiatric illnesses and the need to periodically monitor patients' blood electrolytes or change treatment in a timely manner when prescribing antipsychotics.

Keywords: antipsychotics, hyponatremia, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

Antipsichozinių vaistų sukelta hiponatremija: klinikinio atvejo analizė

Akvilė Gaupšaitė¹

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Santrauka

Įvadas. Antipsichoziniai vaistai (APV) yra vieni iš dažniausiai vartojamų medikamentų gydytojo psichiatro praktikoje gydant ūmius ar lėtinius psichozes sukeliančius sutrikimus. Juos vartojant dažnai pasireiškia nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), tokios kaip ekstrapiramidiniai simptomai, parkinsonizmas ar metabolinis sindromas. Visgi daugėja klinikinių atvejų apie antipsichozinių vaistų sukeltą hiponatremiją, reikalaujančią paciento hospitalizacijos.

Klinikinis atvejis: šiame straipsnyje aprašomas klinikinis atvejis apie 52 m. amžiaus paranoidine šizofrenija sergantį pacientą, jau daugiau nei 5 m. vartojantį antipsichozinius vaistus. Jis pateko į priėmimo-skubios pagalbos skyrių po sunkios hiponatremijos sąlygoto, pirmą kartą gyvenime įvykusio toninių-kloninių traukulių priepuolio. Pacientui diagnozuotas sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas, galimai sukeltas antipsichozinių vaistų vartojimo.

Literatūros apžvalga: hiponatremija yra vienas iš dažniausių elektrolitų sutrikimų, varginančių hospitalizuotus pacientus. Vis daugėja klinikinių atvejų, kai APV sukelia šį elektrolitų disbalansą. Vienas iš galimų hiponatremijos išsivystymo mechanizmų yra sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas, tačiau išlieka tolimesnių tyrimų poreikis.

Išvada: šis atvejis kaip ir daugelis kitų parodo spragą ambulatoriniame psichiatrinių ligų gydyme ir būtinybę skiriant antipsichozinius vaistus periodiškai monitoruoti pacientų elektrolitų koncentraciją kraujyje bei laiku keisti gydymą.

Raktiniai žodžiai: antipsichoziniai vaistai, hiponatremija, sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas.

Įvadas

Antipsichoziniai vaistai (APV) yra vieni iš dažniausiai vartojamų psichotropinių vaistų. Šie medikamentai daugiausia vartojami šizofrenijos ir kitų ūmių ar lėtinių psichozinių sutrikimų gydyme [1-2]. APV vartojimas sukelia gyvenimą apsunkinančias nepageidaujamas reakcijas: ekstrapiramidinius reiškinius, metabolinį sindromą [3-4], tačiau elektrolitų balanso sutrikimai nėra dažnai minima tema kalbant apie antipsichozinius vaistus [5]. Pastaruoju metu vis daugėja klinikinių atvejų, kuriuose aprašoma antipsichozinių vaistų sukelta hiponatremija, kuriai reikalinga paciento hospitalizacija. Tai iškelia spragas ambulatoriniame pacientų gydyme bei blogina pacientų gyvenimo kokybę [6-9].

Klinikinis atvejis

52 m. pacientas, sergantis paranoidine šizofrenija, greitosios medicinos pagalbos automobiliu (GMP) vakare atvežtas į priėmimo-skubios pagalbos skyrių (PSPS). Pasak artimųjų, dienos eigoje pacientas skundėsi silpnumu, pykinimu, gausiai vėmė. GMP automobilyje pacientui pirmą kartą gyvenime įvyko generalizuotų toninių-kloninių traukulių priepuolis, kuris praėjo po diazepamų infuzijos. Atvežus pacientą į priėmimo-skubios pagalbos skyrių (PSPS), jis buvo išpiltas šalto prakaito, dezorientuotas bei ažiutuotas. Neurologo konsultacijos metu pacientui nustatytas Todo paralyžius, sąmonės būklė įvertinta 11 balų (b.) pagal Glazgo komų skalę (GKS). Galvos kompiuterinėje tomografijoje (KT) išeminių, hemoraginių ar neoplastinių pakitimų nerasta. Laboratoriniuose biocheminiuose tyrimuose rasta sunkaus laipsnio hiponatremija (Na^+ 110 mmol/l), hipochloremija (Cl^- 78 mmol/l), sumažėjęs efektyvus kraujo serumo osmoliariškumas 230 mOsm/kg. Šlapimo tyrimas nebuvo atliktas.

Iš anamnezės paaiškėjo, jog pacientas jau daugiau nei 5 metus nuolat vartoja Olanzapino tabletes po 20 mg/d 1 kartą per dieną bei injekuojamą Haloperidolį po 70,52 mg intramuskuliariai 1 kartą per 2 savaites (paskutinė dozė, pasak artimųjų, - prieš 8 dienas). Kitų medikamentų vartojimas paneigtas. Artimųjų teigimu, nebuvo jokių duomenų apie didesnę nei

įprastą skysčių vartojimą ar psichogeninę polidipsiją.

Belaukiant tyrimų rezultatų stebėta prastėjanti sąmonės būklė - pacientas tapo somnolentiškas, krito deguonies saturacija, įtarta, jog trinkant sąmonei paciento liežuvio šaknis pradėjo blokuoti kvėpavimo takus. Pacientui nedelsiant manualinėmis priemonėmis atverti kvėpavimo takai, pradėtas tiekti papildomas deguonis per nesandarią kaukę. Tolimesniam gydymui pacientas perkeltas į reanimacijos-intensyvios terapijos skyrių (RITS). Pagal klinikinius simptomus ir biocheminių tyrimų rezultatus pacientui nustatytas sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas (SADHSS). RITS jam taikytas gydymas tiekiant papildomą deguonį per nosines kaniules, infuzoterapija NaCl tirpalais, ribojant iki 1,5 l per dieną, nutrauktas olanzapino vartojimas keičiant jį į risperidoną, laikinai sedacijai paskirtas deksmedetomidinas. Taikant gydymą natrio koncentracija serume lėtai ėmė kilti: pirmąją parą pakilo iki 120 mmol/l; antrąją iki 127 mmol/l ir trečiąją - 139 mmol/l. Pacientui atlikta pilvo organų KT, tačiau pakitimų, galėjusių lemti esančius simptomus, nerasta. Gydymo eigoje paciento sąmonės būklė gerėjo, nors jis išliko nepilnai adekvatus savo būklei. Tolesniam gydymui rekomenduota gydytojo psichiatro konsultacija dėl gydymo psichotropiniais vaistais korekcijos ir reguliarius elektrolitų koncentracijos kraujyje sekimas.

Literatūros apžvalga

Hiponatremija yra laikoma sumažėjusi natrio koncentracija (konc.) kraujo serume <136 mmol/l [10]. Tai bene dažniausias elektrolitų sutrikimas, varginantis 15-30% hospitalizuojamų pacientų [11-12]. Ji taip pat yra skirstoma pagal lygius į lengvą (130-135 mmol/l), vidutinio sunkumo (125-129 mmol/l) ir sunkią (<125 mmol/l) hiponatremiją [10]. Simptomai gali priklausyti nuo hiponatremijos lygio - vidutinio sunkumo hiponatremija gali pasireikšti pykinimu, sąmonės sutrikimu, galvos skausmais, o sunkios atveju labiau būdingas vėmimas, kardiorespiracinis distresas, traukuliai, mieguistumas ar gili somnolencija, koma (<8 b. GKS) ar netgi mirtis [7-8,10]. Medikamentai, pavyzdžiui tiazidiniai diuretikai, antidepresantai, antiepileptiniai ar APV yra viena dažniausių hiponatremijos atsiradimo

priežasčių [13]. Tarp pacientų, sergančių šizofrenija ar kitomis psichikos ligomis ir vartojančių antipsichotikus, hiponatremija taip pat nėra retas reiškinys [14]. Atsižvelgiant į tai, jog minėtos psichotropinių vaistų grupės yra viena iš hiponatremijos priežasčių, o jos simptomai gali priminti psichiatrinės ligos požymius, šis sutrikimas ne visada yra greitai diagnozuojamas [6].

Šizofrenija yra lėtinė psichinė liga, pasireiškianti lėtine ar pasikartojančia psichoze bei varginanti maždaug 1% pasaulio gyventojų [15]. Pagrindinis šizofrenijos gydymas išlieka antipsichotinių vaistų terapija. Antipsichotikai įprastai skirstomi į dvi kategorijas: tipiniai (TA) arba pirmos kartos antipsichotikai (PKA) ir atipiniai (AA) arba antros kartos antipsichotikai (AKA). [16] PKA blokuoja dopamino D2 receptorius smegenyse, dėl ko dažniau sukeliama nepageidaujama reakcija ekstrapiramidinėje sistemoje - distonija, akatizija, parkinsonizmas, tardyvinė diskinezija [17]. Atsižvelgiant į išvardintus sutrikimus PKA, tokie kaip haloperidolis, dažniau skiriami ūmiu periodu arba trumpalaikiam vartojimui [18]. AKA veikia blokuodami D2 bei 5-HT₂ receptorius ir vartojant šiuos medikamentus rečiau stebimi ekstrapiramidinės sistemos reiškiniai, tačiau dažniau pasireiškia metabolinis sindromas [17]. Šie vaistai, pavyzdžiui olanzapinas, aripiprazolas, risperidonas, kvetiapienas laikomi tinkamesniais ilgalaikiam vartojimui [19-20].

Moksliniuose tyrimuose pastebėta, jog hiponatremija pasireiškia maždaug 4% šizofrenija sergančių pacientų, net ir nevartojančių antipsichotikų, ir 10% sergančiųjų, kurie vartoja antipsichotinius vaistus, kas rodo, jog ši psichiatrinė pacientų dalis turi gerokai didesnę riziką išsivystyti hiponatremijai [1, 14]. Falhammar ir kitų atliktame Švedijos populiacijos tyrime pastebėta, jog PKA, nepriklausomai nuo vartojimo laiko, bei ilgiau nei 3 mėn. vartojami AKA statistiškai reikšmingai dažniau sukelia hospitalizacijos reikalaujančią hiponatremiją palyginus su kontroline grupe, kuri šių medikamentų nevartoja. Taip pat pastebėta, jog AKA risperidono vartojimas neturėjo ryšio su hiponatremijos išsivystymu [6]. Gandhi ir bendraautorių atliktame tyrime stebėta, jog ir naujai pradėjus vartoti AKA buvo stebėtas statistiškai reikšmingas ryšys tarp antipsichotinių vaistų

vartojimo ir hospitalizacijos reikalaujančios hiponatremijos išsivystymo. [21]

Nėra išaiškinto tikslaus hiponatremijos etiologijos mechanizmo, tačiau įtariama, jog hiponatremiją sukelia padidėjusi antidiuretinio hormono (ADH) sekrecija [22]. ADH yra endogeninis hormonas, kurį produkuoja pagumburio supraoptinis branduolys esant padidėjusiam serumo osmoliariškumui ar hipovolemijai. Jį išskiria užpakalinė hipofizės dalis ir veikimas pasireiškia inkstų surenkamuosiuose kanalėliuose skatinant vandens reabsorbciją į kraujotaką [23]. SADHSS yra padidėjęs ADH skyrimas nesant hiperosmoliariškumo ar hipovolemijos [24]. Galimai tiek PKA, tiek AKA skatina ADH išsiskyrimą, nors tikslesnių tyrimų šia tema trūksta [25-26]. Taip pat abi grupės antipsichotikų, stimuliuojant troškulio centrus centrinėje nervų sistemoje (CNS), gali sąlygoti polidipsiją, nors su PKA tai stebima rečiau [27].

Įtarus SADHSS būtina išsiaiškinti sindromo priežastis, mat jį sąlygoti gali įvairios onkologinės patologijos ar kitos somatinės lėtinės ligos, svarbu peržiūrėti visus paciento vartojamus medikamentus [25-26]. Diagnozavus bei pradėjus gydyti bet kurio lygio hiponatremiją svarbu atidžiai sekti natrio koncentracijos kilimą, kuris negali viršyti > 8mmol per parą siekiant išvengti osmotinio demielinizacijos sindromo [28].

Išvados

Šis klinikinis atvejis patvirtina, jog antipsichozinius vaistus vartojantiems asmenims yra padidėjusi hiponatremijos išsivystymo rizika. Tai išlieka problema ambulatoriniame pacientų gydyme, kadangi pacientai į ligoninę patenka jau su sunkios hiponatremijos požymiais. Šių būklių galima išvengti reguliariai sekant elektrolitų koncentraciją kraujyje bei laiku nutraukiant ar keičiant antipsichotinius vaistus.

Literatūra

1. Ali S, Bazzano L. Hyponatremia in Association With Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review of Case Reports. *Ochsner Journal*. 2018;18(3):230-235.
2. Yang A, Tsai S. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8):1689.

3. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2017;Volume 13:757-777.
4. Seo D, Kim S, Park B. Signals of Adverse Drug Reactions of Paliperidone Compared to Other Atypical Antipsychotics Using the Korean Adverse Event Reporting System Database. *Clinical Drug Investigation*. 2020;40(9):873-881.
5. Grover S, Sahoo S. Hyponatremia and psychotropics. *Journal of Geriatric Mental Health*. 2016;3(2):108.
6. Falhammar H, Lindh J, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Antipsychotics and severe hyponatremia: A Swedish population-based case-control study. *European Journal of Internal Medicine*. 2019;60:71-77.
7. Siddiqui D, Qureshi D, Zaharani D. Psychotropic induced Hyponatremia- A Review article. *Psychiatry and Behavioral Sciences*. 2019;(0):1.
8. Yoon HJ, Lee KY, Sun IO. Clinical severity of drug-induced hyponatremia: thiazides vs. psychotropics. *Clinical Nephrology*. 2016 Jun;85(6):321-325.
9. Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, Milionis H. Hyponatremia-Inducing Drugs. *Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. 2019;:167-177.
10. <https://www.lndta.lt/wp-content/uploads/lietuviskos-gaires/GAIR%C4%96S-Hiponatremijos-diaagnostika-ir-gydymas.pdf>
11. Burst V. Etiology and Epidemiology of Hyponatremia. *Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. 2019;:24-35.
12. Whelton P. Hyponatremia in the general population. What does it mean?. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2016;26(1):9-11.
13. Falhammar H, Lindh J, Calissendorff J, Farmand S, Skov J, Nathanson D et al. Differences in associations of antiepileptic drugs and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Seizure*. 2018;59:28-33.
14. Yang H, Cheng W. Antipsychotic use is a risk factor for hyponatremia in patients with schizophrenia: a 15-year follow-up study. *Psychopharmacology*. 2017;234(5):869-876.
15. McCutcheon R, Reis Marques T, Howes O. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(2):201.
16. Misdrahi D, Tessier A, Daubigney A, Meissner W, Schurhoff F, Boyer L et al. Prevalence of and Risk Factors for Extrapyrimal Side Effects of Antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2019;80(1).
17. Olten B, Bloch M. Meta regression: Relationship between antipsychotic receptor binding profiles and side-effects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018;84:272-281.
18. Faay M, Czobor P, Sommer I. Efficacy of typical and atypical antipsychotic medication on hostility in patients with psychosis-spectrum disorders: a review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(12):2340-2349.
19. Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, Verdesca V, Cini E, Rossi M et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018;192:20-41.
20. Kharkwal G, Brami-Cherrier K, Lizardi-Ortiz J, Nelson A, Ramos M, Del Barrio D et al. Parkinsonism Driven by Antipsychotics Originates from Dopaminergic Control of Striatal Cholinergic Interneurons. *Neuron*. 2016;91(1):67-78.
21. Gandhi S, McArthur E, Reiss J, Mamdani M, Hackam D, Weir M et al. Atypical Antipsychotic Medications and Hyponatremia in Older Adults: A Population-Based Cohort Study. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2016;3:111.
22. Habib M, Sardar S, Sajid J. Acute symptomatic hyponatremia in setting of SIADH as an isolated presentation of COVID-19. *IDCases*. 2020;21:e00859.
23. Kanbay M, Yilmaz S, Dincer N, Ortiz A, Sag A, Covic A et al. Antidiuretic Hormone and Serum Osmolarity Physiology and Related Outcomes: What Is Old, What Is New, and What Is Unknown?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(11):5406-5420.
24. Mentrasti G, Scortichini L, Torniai M, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:663-672.
25. Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020.
26. Valpey R, Faeder M. Aripiprazole-Induced Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone

Secretion: Case Report and Literature Review.

Psychosomatics. 2020;61(1):76-80.

27. Kirino S, Sakuma M, Misawa F, Fujii Y, Uchida H, Mimura M et al. Relationship between polydipsia and antipsychotics: A systematic review of clinical studies and case reports. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020;96:109756.

28. Sterns R. Treatment of Severe Hyponatremia. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(4):641-649.