

# Υπονατριαιμία:

## Μια σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά

Ειρήνη Θεοχάρη<sup>1</sup>, Μαρία Μαχειμάρη<sup>2</sup>, Γεώργιος Γκολφινόπουλος<sup>1</sup>, Δημήτριος Κόντης<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ψυχιατρικό Τμήμα, Γ.Ν. «Ασκληπειό Βούλας», Βούλα

<sup>2</sup>Ψυχιατρικός Τομέας, Νοσοκομείο «ΜΕΤΑΞΑ», Πειραιάς

<sup>3</sup>Μονάδα Γνωστικής Αποκατάστασης, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Αθήνα

*Hyponatraemia: A serious side effect of antidepressant treatment*

E. Theochari<sup>1</sup>, M. Macheimari<sup>2</sup>, G. Golfinopoulos<sup>1</sup>, D. Kontis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Psychiatric Department, "Asklepieion Vould's" General Hospital, Athens

<sup>2</sup>Psychiatric Sector, "METAXA" Hospital, Peireas

<sup>3</sup>Cognitive Rehabilitation Unit, Psychiatric Hospital of Attica, Athens

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

Αλληλογραφία: Ειρήνη Θεοχάρη, Ψυχιατρικό Τμήμα, Γ.Ν «Ασκληπειό Βούλας», Βούλα, τηλ: 2132163082, e-mail: drtheochari@gmail.com

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα έχουν σχετιστεί με την πιθανότητα εμφάνισης υπονατριαιμίας, η οποία μπορεί να γίνει απειλητική για τη ζωή του ασθενούς. Η υπονατριαιμία από αντικαταθλιπτικά σχετίζεται κυρίως με την αυξημένη παραγωγή αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) και την αυξημένη νεφρική ανταποκρίση στην ADH. Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και η βενλαφαζίνη έχουν κυρίως ενοχοποιηθεί για την πρόκληση υπονατριαιμίας, η οποία τείνει να εμφανίζεται κατά τον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας. Προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούν το προχωρημένο της ηλικίας, το γυναικείο φύλο, η ταυτόχρονη χρήση διουρητικών και η συννοσηρότητα με άλλα ιατρικά νοσήματα.

Η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας απαιτεί συχνά τη διακοπή του αντικαταθλιπτικού και σε κάποιες περιπτώσεις τη νοσηλεία του ασθενούς. Η αλλαγή αντικαταθλιπτικού μετά την εμφάνιση της ανεπιθύμητης αυτής ενέργειας είναι απαραίτητη αλλά τα δεδομένα για την ασφαλέστερη επιλογή είναι λιγοστά. Πιθανότατα τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η μιανσερίνη, η βουπροπιόνη, η αγομελατίνη και η μοκλοβεμίδη υπερτερούν ενώ τα δεδομένα για τη μιρταζαπίνη είναι αμφιλεγόμενα. Η σωστή ενημέρωση ιατρών και ασθενών για την πρόκληση της υπονατριαιμίας είναι απαραίτητη προκειμένου να ληφθούν προληπτικά μέτρα κάθε φορά που γίνεται έναρξη αντικαταθλιπτικής φαρμακευτικής αγωγής.

Λέξεις κλειδιά: Αντικαταθλιπτικά, υπονατριαιμία.

### ABSTRACT

Antidepressants have been linked to the development of hyponatraemia, which can be life-threatening. Antidepressants-induced hyponatraemia, is mainly associated with increased production of antidiuretic hormone (ADH) and increased renal response to ADH. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and venlafaxine may be associated with an increased risk to hyponatraemia, which usually occurs within the first month of treatment. Predisposing factors are advanced age, female gender, concomitant use of diuretics and the presence of other medical conditions. Treatment of hyponatraemia often requires the discontinuation of

antidepressant and in some cases the hospitalization of the patient. Switching the antidepressant after the development of this side effect is considered necessary but data on the safest option are scarce. Tricyclic antidepressants, mianserin, bupropion, agomelatine and moclobemide are considered as reasonable choices, while data on mirtazapine are controversial. Adequate information to physicians and patients about the risk of hyponatraemia is necessary in order to take preventive measures as soon as antidepressant treatment is initiated.

Key words: antidepressants; hyponatraemia.

δόνη), στ) ο αναστρέψιμος εκλεκτικός αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης Α (μοκλοβεμίδη), ζ) άλλα αντικαταθλιπτικά (βορτιοξετίνη, αγομελατίνη, βότανο του Αγίου Ιωάννη)<sup>4</sup>.

Είναι χαρακτηριστικό ότι στην περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος (SPC) πολλών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων αναφέρεται ο κίνδυνος εμφάνισης υπονατριαιμίας ως μία από τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι, στην περίληψη των χαρακτηριστικών της παροξετίνης, η υπονατριαιμία κατατάσσεται στις σπάνιες παρενέργειες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$  περιστατικά)<sup>5</sup> ενώ στην περίπτωση της χλωριμιπραμίνης το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης που σχετίζεται με υπονατριαιμία κατατάσσεται στις πολύ σπάνιες παρενέργειες ( $< 1/10.000$  περιστατικά)<sup>6</sup>.

Η υπονατριαιμία έχει αναγνωριστεί ως μία από τις σοβαρότερες παρενέργειες της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά φάρμακα και στα συμπτώματά της περιλαμβάνονται η αστάθεια και οι πτώσεις, η έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας, η οστεοπόρωση και η αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα<sup>7,8</sup>. Ταυτόχρονα, η υπονατριαιμία αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς<sup>9</sup>. Παρατηρείται συχνότερα σε πληθυσμούς ηλικιωμένων ατόμων και σχετίζεται με τη χρήση των αντικαταθλιπτικών και ιδιαίτερα των SSRIs αλλά και πολλών φαρμάκων άλλων κατηγοριών όπως είναι τα θειαζιδικά διουρητικά<sup>10</sup>. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της υπονατριαιμίας σε πληθυσμούς ηλικιωμένων υπολογίζεται από 0,5% έως 32% ανεξάρτητα από τη χρήση αντικαταθλιπτικού φαρμάκου<sup>11</sup>.

### Σκοπός της εργασίας

Η παρούσα εργασία αρχικά θα αναφερθεί στη σχέση της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά φάρμακα με την εμφάνιση υπονατριαιμίας. Θα επιχειρήσει να φωτίσει όλες τους μηχανισμούς μέσω των οποίων προκαλείται η ηλεκτρολυτική αυτή διαταραχή, να παρουσιάσει δεδομένα από

μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες και να προτείνει μέτρα αντιμετώπισης της κατάστασης αυτής. Πρόκειται για μια κριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά τα υπάρχοντα δεδομένα. Ταυτόχρονα αποτελεί καρακτηριστικό παράδειγμα παρουσίασης μιας επιπλοκής της φαρμακευτικής θεραπείας, για τη διαχείριση της οποίας εμπλέκονται γενικοί ιατροί, παθολόγοι και ψυχίατροι (ή και νευρολόγοι).

## Ορισμός και κλινικές εικδηλώσεις της υπονατριαιμίας.

Η υπονατριαιμία ορίζεται ως η τιμή νατρίου στο πλάσμα του αίματος που είναι χαμηλότερη από 130 mEq/L κατά κάποιους συγγραφείς ή χαμηλότερη από 135 mEq/L κατά άλλους. Τα κλινικά συμπτώματα της υπονατριαιμίας συχνά συγχέονται με κοινές ενοχλήσεις και περιλαμβάνουν κόπωση, ναυτία, κεφαλαλγία, μυαλγίες, κακουχία, ανορεξία, σύγχυση, λήθαργο, αποπροσανατολισμό, διέγερση, κατάθλιψη, ψύχωση, επιληπτικές κρίσεις, κώμα, καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας και θάνατο<sup>11</sup>.

## Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης υπονατριαιμίας από τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα.

Οι νεφροί είναι τα όργανα του σώματος που ελέγχουν την έκκριση ύδατος και ηλεκτρολυτών διατηρώντας την ωσμωτικότητα και τα επίπεδα νατρίου του πλάσματος σε ένα μικρό εύρος τιμών. Η διαδικασία της ρύθμισης της ισορροπίας του ύδατος στον οργανισμό υπόκειται στον έλεγχο κάποιων ορμονών. Η πιο σημαντική από αυτές είναι η αργινίνη-βαζοπρεσσίνη, γνωστή και ως αντιδιουρητική ορμόνη (ADH)<sup>7</sup>.

Η ορμόνη αυτή παράγεται στους παρακοιλιακούς και υπεροπτικούς πυρήνες του υποθαλάμου του εγκεφάλου, αποθηκεύεται στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης και μέσω της αιματικής κυκλοφορίας φτάνει στους νεφρούς και εκεί συνδέεται με τους V2 υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται στην επιφάνεια των αθροιστικών σωληναρίων των νεφρών. Σε συνθήκες αφυδάτωσης και αυξημένης ωσμωτικότητας στο πλάσμα η διαδικασία αυτή καταλήγει στην αύξηση της επαναρρόφησης ύδατος και νατρίου από τους νεφρούς με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της ποσότητας ύδατος στην κυκλοφορία και τη μείωση των επιπέδων νατρίου στο πλάσμα. Το κύριο ερεθίσμα για την έκκριση ADH είναι κυρίως η ωσμωτικότητα του πλάσματος και ο χαμηλός όγκος πλάσματος και δευτερευόντως μια σειρά από άλλα μη ειδικά ερεθίσματα, όπως το στρες και η ναυτία<sup>7</sup>.

Σε κάποιες παθολογικές καταστάσεις μπορεί να προκληθεί διαταραχή στην ομοιόσταση του ύδατος και του νατρίου και να προκύψει υπονατριαιμία με χαμηλή ωσμωτικότητα στο πλάσμα, η οποία είναι γνωστή ως υπότονη υπονατριαιμία. Η κατάσταση αυτή υποδηλώνει περίσσεια ύδατος και στις περισσότερες από αυτές

τις περιπτώσεις είναι αποτέλεσμα αυξημένης έκκρισης ADH εξαιτίας: α) φυσιολογικής απάντησης σε καταστάσεις μειωμένου δραστικού όγκου πλάσματος, όπως η υπογκαμία, η κίρρωση του ήπατος και η καρδιακή ανεπάρκεια, β) έκτοπης παραγωγής ADH, όπως σε περιπτώσεις νεοπλασματικών ασθενειών καταλήγοντας στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH (SIADH) και γ) συνδρόμου απρόσφορης διούρησης (SIAD) είτε λόγω κάποιου φαρμάκου που αυξάνει την παραγωγή ADH (SIADH) είτε λόγω αυξημένης νεφρικής ανταπόκρισης στην ADH (νεφρογενές σύνδρομο αντιδιούρησης)<sup>7</sup>.

Στην περίπτωση της πρόκλησης υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτικά έχει ενοχοποιηθεί η αυξημένη παραγωγή ADH και η αυξημένη νεφρική ανταπόκριση στην ADH, ως πιθανοί αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί<sup>7</sup>. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειχναν ότι η έκκριση της ADH είναι δυνατό να τροποποιηθεί από τη λειτουργία του σεροτονινεργικού συστήματος και κυρίως μέσω εκλεκτικής δράσης στους υποδοχείς σεροτονίνης τύπου 2. Συγκεκριμένα η χορήγηση σε πειραματόζωα αγωνιστή των συγκεκριμένων υποδοχέων οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων ADH στο πλάσμα ενώ η χορήγηση ανταγωνιστή των τύπου 2 σεροτονινεργικών υποδοχέων εξαφάνισε τη δράση αυτή<sup>12</sup>. Η πρόκληση βλάβης στους παρακοιλιακούς υποθαλαμικούς πυρήνες και στους ραχιαίους πυρήνες της ραφής του εγκεφάλου, στους οποίους βρίσκονται οι πυρήνες των σεροτονινεργικών νευρώνων δημιουργούνται σε μειωμένη έκκριση ADH ως απάντηση στο στρες, υποδεικνύοντας την ανατομική σημασία των περιοχών αυτών. Η διέγερση επίσης των σεροτονινεργικών υποδοχέων τύπου 2A και 2C οδήγησε σε αύξηση της σύνθεσης ADH στους παρακοιλιακούς πυρήνες αλλά όχι στους υπεροπτικούς πυρήνες του υποθαλάμου ενώ το ίδιο αποτέλεσμα πραγματοποιήθηκε με την έγχυση σεροτονίνης στους παρακοιλιακούς πυρήνες<sup>13</sup>.

Επιπλέον, τα διαφορετικά είδη στρες είναι δυνατό να κινητοποιήσουν διαφορετικούς μηχανισμούς αναφορικά με τους υποδοχείς. Έτσι η έκκριση ADH λόγω αιμορραγίας ή αφυδάτωσης δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση ενώ αντίθετα η έκκριση ADH λόγω ακινητοποίησης σχετίζεται με τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς τύπου 2, 3 και 4<sup>13</sup>.

Άλλα πειράματα έδειχναν ότι και η νοραδρεναλίνη αυξάνει την απελευθέρωση ADH μόνο όταν η έγχυση νοραδρεναλίνης γίνει στους παρακοιλιακούς και στους υπεροπτικούς πυρήνες του υποθαλάμου στα πειραματόζωα και ότι η δράση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη<sup>14</sup>. Στην περίπτωση αυτή έχουν ενοχοποιηθεί κυρίως οι α1 αδρενεργικοί υποδοχείς<sup>15</sup>. Είναι πιθανό όμως ότι και οι α2 αδρενεργικοί υποδοχείς, οι σχετίζονται με την πολυδιψία, να εμπλέκονται στην εκδήλωση υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτική ουσία μιανσερίνη, που δρα ως αποκλειστής των α2 αδρενεργικών υποδοχέων, δεν προκαλεί υπονατριαιμία ας ανεπιθύμητη ενέργεια<sup>7</sup>.

## Πληθυσμιακές μελέτες

Είναι σημαντικό να γίνει εκτενής αναφορά σε 4 μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες που εξέτασαν τις περιπτώσεις ασθενών με υπονατριαιμία από αντικαταθλιπτικά.

Το 2011 δημοσιεύτηκε η πρώτη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Μεγάλη Βρετανία και συμπεριέλαβε 60.746 άτομα ηλικίας από 65 έως 100 ετών, που ξεκίνησαν αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή λόγω κατάθλιψης από το 1996 έως το 2008 σε εξωνοσοκομειακή βάση. Υπολογίστηκε ο κίνδυνος (hazard ratio) εμφάνισης μιας σειράς από παρενέργειες συμπεριλαμβανομένης της υπονατριαιμίας χωρίζοντας τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα στις εξής μεγάλες κατηγορίες: τρικυκλικά και συναφή αντικαταθλιπτικά, αναστολές της μονοαμινοξειδάσης, εκλεκτικοί αναστολές επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και άλλα αντικαταθλιπτικά. Φάνηκε ότι ο κίνδυνος αυτός ήταν 1,52 για την κατηγορία των SSRIs σε σχέση με τον πληθυσμό που δεν λάμβανε κανένα αντικαταθλιπτικό φάρμακο ενώ ο κίνδυνος υπολογίστηκε περίπου 1,44 σε σχέση με τον πληθυσμό που λάμβανε τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά<sup>16</sup>. Ακολούθησε μια δεύτερη αναδρομική μελέτη στη Δανία που συμπεριέλαβε 638.352 άτομα 19 έως 72 ετών σε νοσοκομειακό και εξωνοσοκομειακό πλαίσιο λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και την εμφάνιση υπονατριαιμίας (επίπεδα νατρίου ορού μικρότερα από 135 mmol/L), σύμφωνα με καταγεγραμμένα δεδομένα από τα Εθνικά Αρχεία Ασθενών της Δανίας μεταξύ των ετών 1998 και 2012. Περίπου 8,9% των ασθενών που έλαβαν αντικαταθλιπτικό θεραπεία και διέθεταν μετρήσεις νατρίου στο πλάσμα ενώ η χορήγηση από την περιοχή των περιοχών αυτών ήταν 1,44 σε σχέση με τον πληθυσμό που λάμβανε τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και ακολούθησε μετρήσεις υπονατριαιμίας λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η παρουσία κατάθλιψης, η σοβαρότητα άλλων ιατρικών παθήσεων και η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων<sup>18</sup>. Άλλοι συγγραφείς τόνισαν τη συνεργική δράση των SSRIs και των διουρητικών στις περιπτώσεις πρόκλησης υπονατριαιμίας<sup>19</sup>.

Σε μια άλλη πληθυσμιακή μελέτη στον Καναδά σε δείγμα 138.246 ηλικιωμένων ατόμων (>65 ετών) στους οποίους συνταγογραφήθηκαν δεύτερης γενιάς αντικαταθλιπτικά φάρμακα μεταξύ των ετών 2003 και 2012, και σε ίδιο αριθμό εξομοιωμένου πληθυσμού ελέγχου ηλικιωμένων ατόμων που δεν έλαβε αντικαταθλιπτική αγωγή, μετρήθηκε ο κίνδυνος νοσηλείας σε νοσοκομείο λόγω εμφάνισης υπονατριαιμίας με εξαίρεση τη μιανσερίνη. Διευκρίνισαν ότι οι SSRIs είχαν την πιο ισχυρή συσχέτιση με την παρενέργεια αυτή, ακολουθούσαν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και οι SNRIs (βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη) ενώ η μιρταζαπίνη και η μιανσερίνη είχαν τη μικρότερη συσχέτιση<sup>7</sup>.

Μικρότερες αναδρομικές μελέτες έχουν καταλήξει σε παρόμοια συμπεράσματα. Οι Kirby et al διαπίστωσαν σε μικρό δείγμα ηλικιωμένων ασθενών (N=199) που νοσηλεύτηκαν σε ψυχογηριατρική κλινική ότι η χρήση SSRIs ή βενλαφαξίνης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του κίνδυνου ανάπτυξης υπονατριαιμίας λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η παρουσία κατάθλιψης, η σοβαρότητα άλλων ιατρικών παθήσεων και η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων<sup>18</sup>. Άλλοι συγγραφείς τόνισαν τη συνεργική δράση των SSRIs και των διουρητικών στις περιπτώσεις πρόκλησης υπονατριαιμίας<sup>19</sup>.

άλλοι που αμφισβητούν το δεδομένο αυτό. Η μιανσερίνη δεν έχει σχετιστεί σε καμία μελέτη στη βιβλιογραφία με υπονατριαιμία αλλά το αντικαταθλιπτικό αυτό δε διαθέτει έγκριση κυκλοφορίας σε πολλές χώρες του κόσμου, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας<sup>21</sup>.

Οι ηλικιωμένοι είναι περισσότερο ευάλωτοι στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτικά λόγω της μειωμένης νεφρικής κυκλοφορίας του αίματος, του μειωμένου βαθμού σπειραματικής διήθησης και του ελαττωμένου όγκου ύδατος στο σώμα<sup>11</sup>. Εκτός όμως από το προχωρημένο της ηλικίας, μια σειρά από άλλους παράγοντες όπως το ιστορικό πρόσφατης πνευμονίας, η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων (διουρητικά, αντιδιαβητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και αντιεπιληπτικά), τα χαμηλά επιπέδα νατρίου στο αίμα πριν την έναρξη του αντικαταθλιπτικού, το γυναικείο φύλο, το χαμηλό βάρος σώματος και το ιστορικό εμφάνισης υπονατριαιμίας φαίνεται ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση υπονατριαιμίας<sup>11,7</sup>. Ο απόλυτος κίνδυνος για ανάπτυξη υπονατριαιμίας στις πρώτες 30 ημέρες από την έναρξη της αντικαταθλιπτικής αγωγής φαίνεται ότι αυξάνεται όταν συνυπάρχει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και συγχορήγηση διουρητικού ενώ η ύπαρξη χρόνιας νεφρικής νόσου δε φάνηκε να μεταβάλλει τον κίνδυνο αυτό<sup>17</sup>. Επιπλέον, η βαρύτητα της υπονατριαιμίας και η πιθανότητα επακόλουθης νοσηλείας έχουν σχετιστεί με ιστορικό χρήσης πολλών φαρμάκων εκτός των ψυχιατρικών, με ιστορικό υπέρτασης, ισχαιμικής καρδιακής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, εγκεφαλικής νόσου και αλκοολισμού<sup>9</sup>.

## Αντιμετώπιση υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτικά περιλαμβάνει τον περιορισμό της λήψης ύδατος, την αύξηση πρόσληψης άλατος μέσω της τροφής, τη διακοπή της χορήγησης του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου και τη νοσηλεία σε παθολογική κλινική<sup>8</sup>.

Τα επίπεδα του νατρίου στο πλάσμα είναι καθοριστικές σημασίες για το είδος της θεραπευτικής παρέμβασης που θα εφαρμοστεί. Έτσι για επίπεδα νατρίου στο πλάσμα >125 mmol/L συνίσταται η καθημερινή μέτρηση τους μέχρι την πλήρη ομαλοποίηση τους και η πιθανή απόσυρση του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου εφόσον τα συμπτώματα επιμένουν (κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, μυϊκές κράμπες, ανησυχία, λήθαργος, σύγχυση, αποπροσαντολισμός). Αντίθετα, οι ασθενείς με επίπεδα νατρίου <125 mmol/L χρήζουν επείγουσας παραπομπής σε παθολογική κλινική και άμεσης διακοπής της αντικαταθλιπτικής αγωγής λόγω αυξημένου κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις, μετάπτωση σε κώμα και ανακοπής. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η γρήγορη διόρθωση της υπονατριαιμίας εγκυμονεί σημαντικές παρενέργειες για την εγκεφαλική λειτουργία<sup>8</sup>.

## Επαναχορήγηση αντικαταθλιπτικής φαρμακευτικής αγωγής

Δεδομένης της απουσίας κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση ασθενών που εμφανίζουν υπονατριαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με αντικαταθλιπτικά φάρμακα είναι απαραίτητο να τηρηθούν τα αναγκαία προληπτικά μέτρα, στα οποία περιλαμβάνεται η σωστή ενημέρωση και εκπαίδευση ιατρών και ασθενών. Συγκεκριμένα, οι γενικοί ιατροί καλούνται σε επαγρύπνηση για την παρενέργεια αυτή μιας και αποτελούν συχνά την πρώτη επαφή του ασθενούς με τις υπηρεσίες υγείας ενώ ταυτόχρονα συνταγογραφούν συχνά αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Οι νοσοκομειακοί ιατροί είναι απαραίτητο να λαμβάνουν προσεκτικό ιστορικό σε όλους τους ασθενείς που προσέρχονται στα τμήματα επειγόντων με υπονατριαιμία σχετικά την ενδεχόμενη λήψη αντικαταθλιπτικού φαρμάκου, το χρόνο έναρξης και τη διάρκεια της θεραπείας. Ο ακριβής χρόνος της έναρξης της αντικαταθλιπτικής αγωγής είναι καθοριστικής σημασίας διότι η υπονατριαιμία αποτελεί παρενέργεια των αντικαταθλιπτικών κυρίων κατά το πρώτο χρονικό διάστημα από την έναρξη της θεραπείας ενώ η εμφάνιση της σε χρόνο μεταγενέστερο πρέπει να οδηγήσει στην αναζήτηση άλλων πιθανών παθολογικών καταστάσεων ή φαρμάκων. Αντίστοιχα, οι ασθενείς που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση πρέπει να είναι ενημερωμένοι για την πιθανότητα εμφάνισης της παρενέργειας αυτής, να προτείνεται περιορισμός της πρόσληψης ύδατος για το πρώτο διάστημα χορήγησης του φαρμάκου και να διενεργείται εργαστηριακός έλεγχος επιπέδων νατρίου στο πλάσμα την πρώτη ή τη δεύτερη εβδομάδα από την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου. Όπου αυτό είναι εφικτό, προτείνεται η αντικατάσταση συγχορηγούμενων φαρμάκων (π.χ. θειαζιδικά διουρητικά), που πιθανότατα συμβάλουν στην εκδήλωση της παρενέργειας αυτής, με άλλα που έχουν ουδέτερη δράση<sup>8,21</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη την αναγκαιότητα συνέχισης αντικαταθλιπτικής φαρμακευτικής αγωγής στους περισσότερους ασθενείς που εμφανίσαν υπονατριαιμία, προκύπτει το εύλογο ερώτημα για το είδος του αντικαταθλιπτικού, το οποίο θα είναι περισσότερο ασφαλές για τη συνέχιση της θεραπείας. Από αναφορές περιστατικών στη διεθνή βιβλιογραφία (case reports) προκύπτει ότι ασθενείς που εμφανίσαν υπονατριαιμία από κάποιο SSRI, είναι πολύ πιθανό να επανεμφανίσουν την παρενέργεια όταν χορήγησει εκ νέου το ίδιο ή διαφορετικό SSRI. Το ίδιο ισχύει και για τη βενλαφαξίνη. Αντίθετα, η χορήγηση κάποιου αντικαταθλιπτικού που ανήκει σε διαφορετική κατηγορία είναι πολύ πιθανό να μην προκαλέσει την παρενέργεια αυτή. Πολλοί συγγραφείς προτείνουν τη χορήγηση μιτραζαπίνης, ωστόσο υπάρχουν αναφορές περιστατικών που την ενοχοποιούν για επανεμφάνιση της υπονατριαιμίας<sup>9,21</sup>. Συγκεκριμένα, από δεδομένα που προκύ-

πουν από ανάλυση περιστατικών υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτικά στο κέντρο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) στις Η.Π.Α. προκύπτει ότι η μιτραζαπίνη είναι περισσότερο επικίνδυνη σε σχέση με τις μέχρι σήμερα αναφορές στη βιβλιογραφία<sup>22</sup>. Άλλοι συγγραφείς προτίνουν τη χορήγηση κάποιου τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού, μιανσερίνης, βουπροπιόνης, αγομελατίνης ή μοκλοβεμίδης<sup>8</sup>.

## Συζήτηση

Είναι εμφανές ότι η χρήση των αντικαταθλιπτικών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπονατριαιμίας ιδιαίτερα υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις, που αφορούν κυρίως στη συγχορήγηση διουρητικών αλλά και στην ύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων. Ωστόσο, δεν πρόκειται για συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ενώ μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη κατέληξε ότι ο κίνδυνος για νοσηλεία από υπονατριαιμία από αντικαταθλιπτικά δεν ήταν σημαντικός<sup>17</sup>. Όλες οι μελέτες στη βιβλιογραφία συνηγορούν υπέρ της εμφάνισης της ανεπιθύμητης αυτής ενέργειας στον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας. Οι αιτίες όμως για τη μεγάλη αυτή διαφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης υπονατριαιμίας ανάμεσα στο πρώτο χρονικό διάστημα της χορήγησης του φαρμάκου και στις περιπτώσεις χρόνιας χρήσης παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστες<sup>9</sup>.

Οι περισσότερες μελέτες σε πειραματόωνα συγκλίνουν υπέρ της εμπλοκής των σεροτονινεργικών και των a1 αδρενεργικών υποδοχέων στον υποθάλαμο στους πιθανούς αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς της υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτικά. Παραμένει όμως προ διερεύνηση του ρόλου του γήρατος στη διαδικασία αυτή μιας και έχει βρεθεί ότι το γήρας προδιαθέτει μεταξύ άλλων και σε χρονίας αυξημένα επίπεδα ADH στο πλάσμα<sup>22</sup>, τα οποία θα μπορούσαν να λειτουργούν ως πρόσφορο έδαφος για την περαιτέρω αύξηση τους από τη δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Το ερώτημα για την ασφαλέστερη επιλογή αντικαταθλιπτικού στις πιο ευπαθείς ομάδες ή στους ασθενείς που έχουν ήδη εμφανίσει υπονατριαιμία από κάποιο αντικαταθλιπτικό, παραμένει αναπάντητο. Οι μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να έλυσαν το πρόβλημα του μικρού αριθμού απόμων των παλαιότερων μελετών και να ενίσχυσαν τα δεδομένα που ενοχοποιούν περισσότερο τους SSRIs και τη βενλαφαξίνη, ωστόσο εξακολουθούν να κρατούν το τοπίο θολό σχετικά με τις υπόλοιπες διαθέσιμες επιλογές. Ο σχεδιασμός άλλωστε των μελετών αυτών δεν επιτρέπει των εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων προς αυτή την κατεύθυνση. Πρόκειται για αναδρομικές μελέτες που χρησιμοποιούν δεδομένα από τα αρχεία των ασθενών και είτε εξετάζουν το σύνολο των παρενεργειών

των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων<sup>16</sup>, είτε δε διαθέτουν μετρήσεις νατρίου στο αίμα για όλους τους ασθενείς<sup>7</sup>, είτε εξετάζουν τις σοβαρότερες περιπτώσεις που θα χρειαστούν νοσηλεία λόγω της υπονατριαιμίας<sup>9,17</sup>. Επίσης παρουσιάζουν επερογένεια ως προς την ηλικία του δείγματος και τη διάρκεια χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Το όριο της τιμής νατρίου για τον ορισμό της υπονατριαιμίας διαφέρει στην κάθε ενώ σε καμία από αυτές δεν εξετάζεται το σύνολο των διαθέσιμων αντικαταθλιπτικών δεδομένου ότι πρόκειται για μελέτες παρατήρησης και ότι τα συχνότερα συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά σ

- ode=28020I7402024. Αναζήτηση στο διαδικτυακό τόπο : <http://www.google.com.gr>.
6. SPC: ANAFRANIL S.R.F.C.TA 75MG/TAB BTx20 (BLIST 2x10).
  - I. Εύρεση στις 25 Οκτωβρίου 2020 στην ιστοσελίδα: <https://erx.gr/p/zl?type=spc&bcode=28020I7402024>. Αναζήτηση στο διαδικτυακό τόπο : <http://www.google.com.gr>.
  7. Leth-Møller KB, Hansen AH, Torstensson M, Andersen SE, Ødum L, Gislasson G, et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. *BMJ Open*. 2016; 6(5): e011200.
  8. Taylor D., Paton C., Kapur S.: The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry, 12th edition, 2015; Wiley Blackwell: 316-317.
  9. Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Falhammar H, Nathanson D, Mannheimer B. Differences in Associations of Antidepressants and Hospitalization Due to Hyponatremia. *Am J Med*. 2018; 131(1):56-63.
  10. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia in relation to treatment with antidepressants: a survey of reports in the World Health Organization data base for spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy*. 1997; 17(2):348-52.
  - II. Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. *Consult Pharm*. 2016; 31(3):139-50.
  12. Brownfield MS, Greathouse J, Lorens SA, Armstrong J, Urban JH, Van de Kar LD. Neuropharmacological characterization of serotonergic stimulation of vasopressin secretion in conscious rats. *Neuroendocrinology*. 1988; 47(4):277-83.
  13. Jørgensen HS. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull*. 2007; 54(4):266-88.
  14. Leibowitz SF, Eidelman D, Suh JS, Diaz S, Sladek CD. Mapping study of noradrenergic stimulation of vasopressin release. *Exp Neurol*. 1990; 110(3):298-305.
  15. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(9):1618-22.
  16. Coupland C, Dhiman P, Morris R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population-based cohort study. *BMJ*. 2011; 343: d4551.
  17. Gandhi S, Shariff SZ, Al-Jaishi A, Reiss JP, Mamdani MM, Hackam DG, et al. Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: A Population-Based Cohort Study of Older Adults. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(1):87-96.
  18. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002; 17(3):231-7.
  19. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, van den Akker VG, Hodiamont PP, Goldschmidt HM, Egberts AC. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(4):363-9.
  20. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Egberts AC. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58(2):143-8.
  21. Lien YH. Antidepressants and Hyponatremia. *Am J Med*. 2018 131(1):7-8.
  22. Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging*. 2017; 12:1957-1965.