

### Súhrn

V kazuistike sa uvádza prípad 77-ročnej pacientky, u ktorej došlo pri antiepileptickej liečbe oxkarbazepínom (Trileptalom) k vzniku závažnej hyponatriémie. Hyponatriémia patrí k najčastejším elektrolytovým poruchám, môže mať viacero vyvolávajúcich príčin, medzi nimi aj farmaká. Keďže pre geriatrický vek je typická polypragmázia, stúpa aj pravdepodobnosť poliekovej hyponatriémie, čoho príkladom je aj táto kazuistika.

Kľúčové slová: oxkarbazepín – hyponatriémia – SIADH.

Lek Obz, 60, 2011, č. 5, s. 224 – 226.

---

## Hyponatremia after oxcarbazepine

### Summary

This case study presents a case of 77 years old patient who while being treated with antiepileptic oxcarbazepine treatment (Trileptal) developed the severe hyponatremia. Hyponatremia is the most common electrolyte disorder; it can have a number of causes, including drugs. As for the geriatric age polypragmatis is typical, the likelihood of drug hyponatremia is increasing, the example of which is presented in this study.

Key words: oxcarbazepine, hyponatremia, SIADH.

Lek Obz, 60, 2011, 5, p. 224 – 226.

---

## Úvod

Asi 2,5 % seniorov liečených na našej klinike užíva rôzne antikonvulzíva (12). V súhrne charakteristických vlastností lieku Trileptal tbl. je uvedená ako častá metabolická a nutričná porucha hyponatriémia. Ale ani táto výstraha nie je v praxi dostatočným mementom k tomu, aby pacient pri užívaní spomenutého antikonvulzíva bol pravidelne monitorovaný, čím by sa mohlo zabrániť vzniku nielen asymptomatickej, ale aj závažnej hyponatriémie, ktorá v geriatrickom veku môže predstavovať život ohrozujúcu komplikáciu.

Trileptal – oxkarbazepín (ďalej OXC) je derivát karbamazepínu (ďalej CBZ) a patrí do skupiny antikonvulzív. Je indikovaný v monoterapii alebo kombinovanej terapii parciálnych a

generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a detí starších ako 6 rokov. Hoci štruktúrne je podobný CBZ, OXC má priaznivejší farmakokinetický profil a lepšiu toleranciu. Metabolizmus OXC prebieha neoxidačnou cestou, má menšiu tendenciu ovplyvniť hepatálne oxidačné enzýmy, a tým redukovaný potenciál medziliekových interakcií (16, 17).

Farmakologickú aktivitu má metabolit oxkarbazepínu – monohydroxyderivát (MHD). Predpokladá sa, že mechanizmus účinku oxkarbazepínu a MHD sa zakladá najmä na blokovanie sodíkových napäťovo závislých kanálikov, čo má za následok stabilizáciu nadmerne excitovaných neurónových membrán, tlmenie opakovaných neurónových výbojov a zoslabenie šírenia synaptických impulzov. Okrem toho k antikonvulzívnym účinkom liečiva môže prispievať aj zvýšenie draslíkovej vodivosti a modulácia kalciových kanálikov aktivovaných vysokým napätím. Po perorálnom podaní sa úplne absorbuje, následne sa v pečeni rýchlo redukuje cytosólovými enzýmami na MHD a ten sa ďalej metabolizuje konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Len asi 4 % sa oxidujú na farmakologicky neaktívny metabolit 10,11-dihydroxyderivát (DHD). Približne 40 % MHD sa viaže na sérové bielkoviny, hlavne na albumín. Oxkarbazepín sa vylučuje z tela zväčša vo forme metabolitov, 95 % dávky sa eliminuje obličkami, menej ako 4 % stolicou (16, 17).

Antidiuretický efekt CBZ, resp. OXC prvýkrát opísal v r. 1966 Braunhofer a Eroffnet a odvtedy bolo publikovaných viacero štúdií opisujúcich výskyt hyponatriémie po uvedenej liečbe (6). Percentuálny výskyt hyponatriémie po OXC v literárnych údajoch široko varíruje. V dánskej retrospektívnej multicentrickej štúdii medzi 947 pacientmi liečenými OXC sa hyponatriémia vyskytla takmer u štvrtiny pacientov (5). Vo švajčiarskej štúdii u pacientov s epilepsiou, neuralgiou, mentálnou retardáciou a psychiatrickými poruchami viedla liečba CBZ a OXC k hyponatriémii v 4,8 až 40 %, vo väčšine prípadov bola asymptomatická (1). V štúdii amerických autorov z Minnesoty sa skúmala koncentrácia sérového sodíka u 97 pacientov liečených OXC a u 451 pacientov liečených karbamazepínom. Výskyt hyponatriémie < 134 mmol/l bol v skupine s CBZ 13,5 %, v skupine s OXC 29,9 %, hyponatriémia < 128 mmol/l sa vyskytla v skupine s CBZ v 2,8 % a v skupine s OXC v 12,4 % (4). V kórejskej prierezovej štúdii bol výskyt hyponatriémie medzi 71 pacientmi liečenými CBZ 7 %, medzi 59 pacientmi liečenými OXC 15 %, častejšie u žien (9). Presný mechanizmus vzniku hyponatriémie po OXC nie je známy. Podľa novších údajov sa predpokladá zvýšená citlivosť obličkových tubulov na oxkarbazepín (11).

## Kazuistika

77-ročná pacientka A.M., bola hospitalizovaná na klinike geriatrickej od 13. 3. do 28. 3. 2008. U pacientky bola dokumentovaná ischemická choroba srdca, artérová hypertenzia, prekonaná ischemická cievna mozgová príhoda v r. 2001. V minulosti pacientka prekonala úraz hlavy, v bezvedomí nebola, po úraze bola hospitalizovaná, viac od pacientky alebo zo zdravotnej dokumentácie sme sa nedozvedeli. V domácej terapii pacientka užívala: Trileptal 300 mg (2-0-1

tbl.), Baclofen 10 mg (1/2-0-1 tbl.), Preductal MR (1-0-1 tbl.), Noliprel forte 1 tbl., Cardilan (0-1-0 tbl.), Anopyrin 100 mg, nepravidelne Zopiclon večer 1/2 – 1 tbl.

Pacientka bola prijatá pre výraznú slabosť, vertigo, cefaleu, vracanie, anamnestický údaj epileptického záchvatu pred prijatím. Bola vyšetrená v neurologickej konziliárnej ambulancii a stav bol hodnotený ako vaskulárna epilepsia, prekonaná CMP s pravostrannou hemiparézou, ľahká multiinfarktová encefalopatia. Pre nedostatok voľných postelí na neurológii sa odporúčala hospitalizácia na geriatrickom oddelení.

Objektívny nález pri prijatí: pacientka afebrilná, orientovaná časovo aj miestne, bez dýchavičnosti, chôdza iba za pomoci dvoch osôb (prítomná pravostranná hemiparéza), habitus normostenický, znížený kožný turgor, auskultačne prítomné diskkrétne difúzne bronchitické fenomény, akcia srdca pravidelná s frekvenciou 75/min, krvný tlak 145/70 mm Hg, brucho voľné, bez rezistencie, DK bez edémov, bez známok flebitíd, pulzácie na a. dorsalis pedis hmatné.

V laboratórnom obraze zisťujeme sedimentáciu erytrocytov 20/40, leukocytózu  $10,8 \times 10^9/\text{ml}$  s neutrofiliou 69,6 %, hemoglobín: 119 g/l, D-diméry: 411  $\mu\text{g/l}$ , fibrinogén: 5,8 g/l, glykémiu: 6,1 mmol/l, ľahko elevované GMT a ALP, hypercholesterolémiu: 6,16 mmol/l, CRP: 21,2 mg/l, ureu: 8,8 mmol/l, kreatinín: 114,7  $\mu\text{mol/l}$ , mineralogram: Na: 115,5, K: 4,10, Cl: 76,2, neionizované Ca: 2,31 mmol/l, koncentrácia kortizolu v norme, osmolálnosť plazmy 256 mOsm/kg, osmolálnosť moču 491 mOsm/kg, koncentrácie TSH a FT4 v referenčnom rozmedzí. Pri USG brušných parenchýmových orgánov nadobličky neboli vizualizované, v oboch obličkách sa zistili drobné kortikálne cysty, parenchým obličiek mal 13 mm hrúbku, nezistili sa nefrolity ani mestnanie.

Podľa výsledkov sme stav hodnotili ako hypotonickú (pravú) hyponatriémiu a vzhľadom na predpokladaný nežiaduci účinok Trileptalu tbl. bol tento preparát z liečby vynechaný, ordinované bolo obmedzenie príjmu tekutín (na cca 600 ml/24 h) a pre neurologické príznaky podaný F 1/1 200 ml s 2 amp. 10% NaCl (35 mmol nátria). Po 4 h koncentrácia Na: 117,8 mmol/l, K: 4,0 mmol/l, Cl: 79,4 mmol/l. Subjektívne pacientka sa cítila lepšie, preto ďalej hlavný dôraz dávame na prísnu reguláciu príjmu tekutín. Po dvoch dňoch cefalea ustúpila, vertigo výrazne zmiernené. Počas hospitalizácie sa vracanie nezaznamenalo, takisto ani epileptické záchvaty. Namiesto oxkarbazepínu neurológ odporúčal kyselinu valproovú. Po 15-dňovej hospitalizácii bola pacientka prepustená domov, ionogram pri prepustení: Na: 131,0 mmol/l, K: 3,98 mmol/l, Cl: 90,9 mmol/l.

Pacientka bola v nasledujúcom období ešte niekoľkokrát hospitalizovaná na našej klinike zväčša pre akcelerovanú artériovú hypertenziu. Trileptal už neužívala, hodnoty nátria pri ďalších hospitalizáciách boli opakovane v referenčnom rozmedzí. To podporuje náš predpoklad, že uvádzaná hyponatriémia bola vyvolaná práve Trileptom, hoci na klinickej symptomatológii pacientky sa mohli podieľať aj nežiaduce účinky liečby Baclofenom.

## Diskusia

Ak vznikne po OXC klinicky významná hyponatriémia, tak je to spravidla počas prvých troch mesiacov liečby. Terapia OXC by sa mala pozorne sledovať hlavne u pacientov s predispozíciou k hyponatriémii ako je SIADH (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion), používanie diuretík alebo liekov v súvislosti so SIADH, insuficienciou nadobličiek, hypotyreózou, primárnou polydipsiou a edémovými stavmi (3, 7, 16).

Koncentrácie sodíka v sére nižšie ako 125 mmol/l, zvyčajne asymptomatické a nevyžadujúce úpravu liečby, sa pozorovali až u 2,7 % pacientov liečených Trileptom. Skúsenosti z klinických skúšaní ukazujú, že koncentrácie sodíka sa vrátili na referenčné hodnoty, keď sa znížila dávka Trileptalu, ukončilo sa jeho podávanie alebo pacient dostal konzervatívnu liečbu. U pacientov, ktorí už majú choroby obličiek spojené s nízkou koncentráciou sodíka alebo sa súčasne liečia liekmi znižujúcimi koncentrácie sodíka (napr. diuretikami, desmopresínom), ako aj nesteroidnými antiflogistikami, koncentrácia sodíka v sére sa má stanoviť pred začatím liečby. Potom sa majú koncentrácie sodíka v sére stanoviť po približne 2 týždňoch a neskôr v mesačných intervaloch počas prvých troch mesiacov liečby alebo podľa klinickej potreby (12, 16). Za rizikové faktory vzniku hyponatriémie sa považuje vyšší vek, ženské pohlavie, hyponatriémia na dolnej hranici referenčných hodnôt, nízky BMI (13, 14).

Antidiuretický hormón (ADH, arginín-vazopresín, AVP) je hormón tvorený v hypotalamických neurosekrečných neurónoch nucleus supraopticus a nucleus paraventricularis a prostredníctvom ich axónov dopravovaný do zadného laloka hypofýzy, kde sa uskladňuje a podľa potreby uvoľňuje. Antidiuretický hormón sa podieľa na regulácii vodného hospodárenia, ale má aj iné účinky, napr. vazokonstrikčný. Hlavným regulátorom syntézy vazopresínu a jeho uvoľňovania do cirkulácie je osmolálnosť plazmy, ďalšími dôležitými stimulmi jeho sekrécie sú hemodynamické zmeny (zmeny objemu cirkulujúcej krvi a krvného tlaku), ale za určitých okolností sa uvoľňuje aj na neosmotické podnety. Na zmeny osmolálnosti plazmy reagujú osmoreceptory uložené v hypotalame v prednej stene tretej mozgovej komory. Osmolálnosť plazmy prichádzajúcej do hypotalamu nad 290 mOsm/kg je podnetom na vyplavenie antidiuretického hormónu. Hemodynamické stimuly zas prichádzajú z kardiovaskulárnych receptorov zaznamenávajúcich zmenu objemu a tlaku krvi (nízkotlakové receptory prevažne v srdcových predsieňach, vysokotlakové receptory: v sinus caroticus a oblúku aorty). Sekréciiu hormónu zvyšuje aj hypoxia, hyperkapnia, hypoglykémia, zvýšenie intrakraniálneho tlaku,

bolesť, stres. Z farmák zvyšuje sekréciu ADH napríklad morfín, éter, barbituráty, nikotín, cyklofosamid, vinkristín, chloroform. Antidiuretický hormón prostredníctvom V2- receptorov spôsobí spätnú resorpciu vody z hypotonického primárneho moču v distálnych tubuloch obličky (8).

Syndróm nadmernej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, Schwartzov-Bartterov syndróm) označuje stav, keď je sekrécia vazopresínu neprimerane zvýšená vzhľadom na osmotický aj na hemodynamický stav organizmu. Hyponatriémia pri SIADH je dilučného typu, vzniká v dôsledku nadmernej retencie telesnej vody. Väčšina retinovanej vody je však uložená intracelulárne, preto sa u pacienta pri klinickom vyšetrení zisťuje euvolemický stav (bez príznakov dehydratácie alebo edémov) (8, 15).

### Príčiny SIADH:

- neurologické: nádory CNS, intrakraniálna hemorágia, meningitída, encefalitída, syndróm Guillainov-Barrého, sarkoidóza (hypotalamická involúcia), operácie hypofýzy;
- pľúcne: pneumónie, tuberkulóza, ARDS, nádory – najčastejšie bronchogénny karcinóm;
- ektopická produkcia ADH: karcinómy (small cell), pankreatické a duodenálne karcinómy, karcinóm týmusu;
- lieky: antidepresíva typu SSRI (obzvlášť v starobe), tiazidové diuretiká, teofylíny, karbamazepín, oxkarbazepín, haloperidol, bromokryptín, amitryptilín, chlorpromazín (7, 8, 15).

### Diagnostické kritériá SIADH:

- hyponatriémia < 130 mmol/l,
- hypoosmolálnosť plazmy < 280 mOsm/kg,
- osmolálnosť moču vyššia ako osmolálnosť plazmy,
- normálna renálna, nadobličková a tyreoidová funkcia,
- chýbanie generalizovaného edému alebo klinických príznakov dehydratácie,
- natriuréza (močová koncentrácia sodíka vyššia ako 20 mmol/l) (8).

Klinický obraz u pacientov s hyponatriémiou sa prejavuje slabosťou, letargiou, vracaním, dezorientáciou, kŕčmi až komatóznym stavom a edémom mozgu. Závažnosť príznakov závisí od stupňa a rýchlosti vývoja hyponatriémie. Akútna hyponatriémia (vzniknutá do 48 h) s poklesom Na pod 120 mmol/l je urgentným stavom a je spojená s vysokou mortalitou pacientov. Dlhotrvajúcu, chronickú hyponatriémiu pacienti tolerujú lepšie a klinická symptomatológia sa zjaví až pri poklese nátria pod 110 – 115 mmol/l (8, 15).

V liečbe obvykle postačí redukcia príjmu tekutín na 800 – 1000 ml denne, zvýšený perorálny príjem sodíka, pri symptomatickej hyponatriémii podanie furosemidu, samozrejmosťou je eliminácia farmaka, ktoré ju vyvolalo. Rýchlosť korekcie nemá presiahnuť 10 – 12 mmol/24 h, inak hrozí syndróm pontínnej myelinolýzy. Cieľom liečby je, aby koncentrácia plazmatického sodíka dosiahla aspoň 120 mmol/l a vymiznutie neurologických príznakov (2, 10, 13, 14).

## Literatúra

1. van AMELSVOORT, T., BAKSHI, R., DEVAUX, C.B., SCHWABE, S.: Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy. *Epilepsia*, 35, 1994, č. 1, s. 181-188.
2. BYNUM, D.: Evaluation and management of hyponatremia in the elderly. 2003 Aug Dostupné na internete: <<http://www.med.unc.edu/aging/documents/gercurhyponatremia000.ppt>>
3. DONÁTH, V.: Iatrogénna problematika antiepileptík. *Neurologie pro praxi*, 3, 2003, s. 116-120.
4. DONG, X., LEPPIK, I.E., WHITE, J., RARICK, J.: Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology*, 65, 2005, s. 1976-1978.
5. FRIIS, M.L., KRISTENSEN, O., BOAS, J., DALBY, M., DETH, S.H., GRAM, L., MIKKELSEN, M., PEDERSEN, B., SABERS, A., WORM-PETERSEN, J.: Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepin treatment. *Acta Neurol Scand*, 87, 1993, s. 224-227.
6. HIRJI, M.R., MUCKLOW, J.C.: Transepithelial water movement in response to carbamazepine, chlorpropamide and demeclocycline in toad urinary bladder. *Br J Pharmacol*, 104, 1991, č. 2, s. 550-553.
7. KALVACH, Z., ZADÁK, Z., JIRÁK, R., ZAVÁZALOVÁ, H., SUCHARDA, P.: Syndrom hyponatriemie- hypertenze a idiosynkrazie na tiazidová diuretika. In: *Geriatric a gerontologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004, 332 s., ISBN 80-247-0548-6.
8. KOVÁCS, L.: Choroby neurohypofýzy. In: *ĎURIŠ, I., HULÍN, I., BERNADIČ, M.: Princípy internej medicíny*. 1. vyd. Bratislava: SAP, 2001. s. 1989-2001, ISBN 80-88908-69-8.
9. LEE, S.A., LEE, S.K., KANG, J.K.: Hyponatremia associated with oxcarbazepine: Cross-sectional study. *J Korean Neurol Ass*, 19, 2001, č. 2, s. 139-142.
10. MATĚJOVSKÁ-KUBEŠOVÁ, H.: *Akutní stavy v geriatricii*. Praha: Galén, 2009, s. 136, ISBN 978-80-7262-620-5.
11. MUSSO, C.G., VILAS, M., APARICIO, C., BEVIONE, P.: Oxcarbazepine induced hyponatremia: a potential explanation of its physiopathology. *Electron J Biomed*, 1, 2009, s. 32-35.
12. NÉMETH, F. a kol.: *Geriatric a geriatrické ošetrovatel'stvo*. Martin: Osveta, 2009, , 108 s, ISBN 978-80-8063-314-1.
13. RAŠIOVÁ, M.: Hyponatriémia u seniorov – príčiny a prejavy. *Geriatrica*, 4, 2007, s. 156-161.
14. RAŠIOVÁ, M.: SIADH – syndróm inadekvátnej – zvýšenej sekrécie antidiuretického hormónu vyvolaný oxkarbazepinom. *Geriatrica*, 2, 2006, s. 91-95.
15. TREJBALOVÁ, Ľ., PODOBA, J.: Syndróm inadekvátnej sekrécie antidiuretického

hormónu. Interná Med, 5, 2005, č. 3, s. 9-12.

16. Trileptal (oxcarbazepine) Disease Interactions. Dostupné na internete:

<http://www.drugs.com/disease-interactions/oxcarbazepine,trileptal.html>.

17. Trileptal – skrátaná informácia o lieku. Dostupné na internete:

<http://www.nobelplus.sk/web/hladaj.html?what=all&q=Trileptal>.

*Alica SLIVKOVÁ, Marián SLIVKA*