

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Υπονατριαιμία και ψυχοτρόπα: Αίτια και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Θεοχάρης Κυζιρίδης

Ψυχίατρος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Γ' Ψυχιατρική κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπονατριαιμία αποτελεί παθοφυσιολογική διεργασία ενδεικτική περίσσειας ύδατος. Είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς και από τις συχνότερες σε ηλικιωμένους που διαβιούν στην κοινότητα. Πολλές περιπτώσεις είναι ήπιες και ασυμπτωματικές αλλά οι σοβαρότερες είναι κλινικά σημαντικές επειδή σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Συνηθέστερος μηχανισμός πρόκλησης είναι η απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης αλλά η διάγνωση της υπονατριαιμίας που οφείλεται σε αυτήν μπορεί να καθυστερήσει στους ψυχιατρικούς ασθενείς καθώς τα συμπτώματα μπορεί να μοιάζουν με αυτά πρωτοπαθούς ψυχικής διαταραχής ή ανεπιθύμητης ενέργειας πολλών ψυχοτρόπων φαρμάκων.

Σχεδόν όλα τα ψυχοτρόπα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία κάτι που θα πρέπει να έχουν υπόψη τους οι κλινικοί. Πάντως, τόσο από την κλινική εμπειρία όσο και από τα ερευνητικά δεδομένα, συχνότερα φαίνεται να ενοχοποιούνται αντικαταθλιπτικά (ειδικότερα, βενλαφαξίνη και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης), αντιψυχωσικά (κυρίως τα παλαιότερα) και, από τα αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται στην ψυχιατρική, η καρβαμαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη. Από τις ουσίες εξάρτησης, αυξημένη κλινική υποψία πρέπει να υπάρχει για το ecstasy. Εκτός από την απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, άλλοι μηχανισμοί υπονατριαιμίας μπορεί να περιλαμβάνουν την ελάττωση του ουδού έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης και την ενίσχυση της επίδρασής της σε επίπεδο νεφρικού σωληναρίου. Η ψυχογενής πολυδιψία, που παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας, μπορεί επίσης να προκαλέσει υπονατριαιμία αν και η υπερβολική λήψη ύδατος σπανίως είναι τέτοιας έκτασης που από μόνη της να προκαλεί υπονατριαιμία όταν είναι φυσιολογική η νεφρική λειτουργία.

Στην εργασία παρουσιάζουμε συνοπτικά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της υπονατριαιμίας και τα ψυχοτρόπα φάρμακα που μπορεί να ευθύνονται συχνότερα χωρίς να προχωρούμε στην παράθεση επιδημιολογικών δεδομένων ή τρόπων αντιμετώπισης. Ο στόχος είναι η αύξηση της κλινικής επαγρύπνησης των επαγγελματιών υγείας και η ευαισθητοποίησή τους στην κατανόηση αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας πολλών ψυχοτρόπων φαρμάκων. Εκτός από τα τελευταία, παραθέτουμε δεδομένα και για ουσίες εξάρτησης που μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία.

Λέξεις κλειδιά: Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, Ουσίες εξάρτησης, Υπονατριαιμία, Ψυχογενής πολυδιψία, Ψυχοτρόπα φάρμακα

Θ. Κυζιρίδης. Υπονατριαιμία και ψυχοτρόπα: Αίτια και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 363-380

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπονατριαιμία (νάτριο ορού <135 mEq/L) είναι η περίσσεια του ολικού ύδατος του οργανισμού σε σχέση με το εξωκυττάριο νάτριο [1, 2] (Πίνακας 1). Πρόκειται για την πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσηλεύομενους ασθενείς καθώς εκτιμάται ότι περίπου 30-40% αυτών έχουν τιμές νατρίου κάτω των 135 mEq/L [3]. Σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα, θνητότητα [4] και αυξημένη οικονομική επιβάρυνση για το σύστημα υγείας με το άμεσο κόστος να εκτιμάται σε περίπου 1,6-3,6 δισ. \$ ετησίως στις ΗΠΑ [5]. Επιπλέον, είναι από τις συχνότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε ηλικιωμένους που διαβιούν στην κοινότητα: οι τελευταίοι είναι, ούτως ή άλλως, περισσότερο ευάλωτοι λόγω των σχετιζόμενων με την ηλικία μεταβολών στους ομοιοστατικούς μηχανισμούς, της συχνής συνύπαρξης πολλαπλών προβλημάτων υγείας και της πολυφαρμακίας [6].

Ως ψυχίατροι γενικών νοσοκομείων καλούμαστε συχνά από γιατρούς σωματικών ειδικοτήτων, ιδιαίτερα παθολόγους, να εκτιμήσουμε συνήθως ηλικιωμένους ασθενείς που παρουσιάζουν υπονατριαιμία, λαμβάνουν ψυχοτρόπα φάρμακα και έχουν πιθανώς και σχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου [7, 8] (Πίνακας 2). Στην εργασία παρουσιάζουμε συνοπτικά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της υπονατριαιμίας και τα ψυχοτρόπα φάρμακα που μπορεί να ευθύνονται συχνότερα χωρίς

να προχωρούμε στην παράθεση επιδημιολογικών δεδομένων ή τρόπων αντιμετώπισης. Ο στόχος είναι η αύξηση της κλινικής επαγρύπνησης των επαγγελματιών υγείας και η ευαισθητοποίησή τους στην κατανόηση αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας πολλών ψυχοτρόπων φαρμάκων. Εκτός από τα τελευταία, παραθέτουμε δεδομένα και για ουσίες εξάρτησης που μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία.

ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Δεν αποτελεί νόσο αλλά μάλλον μια παθοφυσιολογική διεργασία ενδεικτική διαταραχής ομοιόστασης του ύδατος [2]. Παρότι πολλές περιπτώσεις είναι ήπιες και σχετικά ασυμπτωματικές, η υπονατριαιμία είναι κλινικά σημαντική για τρεις λόγους:

1. Η οξεία, σοβαρή υπονατριαιμία μπορεί να προκαλέσει σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα.
2. Οι αρνητικές συνέπειες, περιλαμβανομένης της αυξημένης θνητότητας, είναι περισσότερες και πιο σημαντικές σε ασθενείς με υπονατριαιμία και πληθώρα υποκείμενων προβλημάτων υγείας.
3. Η πολύ ταχεία διόρθωση της χρόνιας υπονατριαιμίας μπορεί να προκαλέσει

Πίνακας 1. Κατηγοριοποίηση υπονατριάμιας [2].

Κατηγοριοποίηση	Περιορισμοί στην κλινική πράξη
Απόλυτη συγκέντρωση νατρίου Μέτρια (125-129 mmol/L) Σοβαρή (<125 mmol/L)	Τα συμπτώματα δεν συσχετίζονται πάντα με τον βαθμό υπονατριάμιας
Χρόνος εκδήλωσης (όριο 48 ωρών) Οξεία (<48 ωρών) Χρόνια (>48 ωρών)	Ο χρόνος εκδήλωσης δεν είναι πάντοτε γνωστός
Παρουσία συμπτωμάτων Συμπτωματική Ασυμπτωματική	Πολλά συμπτώματα είναι μη ειδικά Η χρόνια υπονατριάμια μπορεί να είναι ασυμπτωματική
Ωσμωτικότητα ορού Υπότονη Ισότονη Υπέρτονη	Προσμετρώνται και μη δραστικά ωσμωτικά μόρια, όπως ουρία και αιθανόλη
Κλινική εκτίμηση όγκου υγρών Υποογκαιμική Ευογκαιμική Υπερογκαιμική	Η κλινική εκτίμηση του όγκου υγρών έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα

σοβαρά νευρολογικά ελλείμματα και θάνατο [9].

Τα συνηθέστερα αίτια είναι το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), η χρήση διουρητικών, η πολυδιψία, η επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η υποογκαιμία, η καρδιακή ανεπάρκεια και η κίρρωση του ήπατος [2]. Τα φάρμακα αποτελούν επίσης μια από τις συχνότερες αιτίες υπονατριάμιας [10].

Η αντιμετώπιση της ποικίλει ανάλογα με τον χρόνο έναρξης και την υποκείμενη αιτία και η σημασία της έγκειται στο ότι η υπονατριάμια μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικό οίδημα ή μυελινόλυση με απειλητικές για τη ζωή συνέπειες [1]. Παρ' όλα αυτά, η παρουσία συχνά σοβαρών συνυπαρχόντων νοσημάτων σε αυτούς τους ασθενείς καθιστά δύσκολη την εκτίμηση της θνητότητας που οφείλεται αποκλειστικά στην υπονατριάμια [1]. Ιδιαίτερα, στους

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση υπονατριαιμίας [7, 8]

<i>Δημογραφικά χαρακτηριστικά</i>	Προχωρημένη ηλικία Θήλυ φύλο
<i>Σωματικά χαρακτηριστικά</i>	Χαμηλό βάρος σώματος
<i>Ιστορικό</i>	Υπονατριαιμία στο παρελθόν
<i>Αρχικά επίπεδα νατρίου</i>	Χαμηλά
<i>Περιβαλλοντικοί παράγοντες</i>	Καλοκαίρι
<i>Χαρακτηριστικά ψυχικής διαταραχής</i>	Πρώιμη έναρξη Μεγαλύτερη διάρκεια Μεγάλη διάρκεια νοσηλείας Ψυχικές διαταραχές που προκαλούν αυξημένη κατανάλωση ύδατος Εηροστομία από ψυχοτρόπα φάρμακα
<i>Συννόσηση</i>	Σακχαρώδης διαβήτης Αρτηριακή υπέρταση Υποθυρεοειδισμός Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια Καρδιακή ανεπάρκεια Τραύμα κεφαλής Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Κίρρωση ήπατος Καρκίνος
<i>Ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων</i>	Διουρητικά Αντιυπερτασικά Αντικαταθλιπτικά Αναστολείς κυτοχρώματος P450
<i>Δόση ψυχοτρόπου φαρμάκου</i>	Ασαφής (αντικαταθλιπτικά/αντιψυχωσικά) Υψηλότερες δόσεις (καρβαμαζεπίνη)
<i>Διάρκεια θεραπείας</i>	Αρχική φάση

ψυχιατρικούς ασθενείς, ακριβής διάγνωση υπονατριαιμίας λόγω SIADH μπορεί να καθυστερήσει να τεθεί καθώς τα συμπτώματα μπορεί να μοιάζουν με αυτά πρωτοπαθούς ψυχικής διαταραχής ή ανεπιθύμητης ενέργειας πολλών ψυχοτρόπων φαρμάκων [8].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Υδωρ και νάτριο

Η ρύθμιση της ομοιόστασης του ύδατος περιλαμβάνει ωσμωποδοχείς στον υποθάλαμο, που ανταποκρίνονται σε μεταβολές της ωσμωτικότητας στα εξωκυττάρια υγρά, καθώς και υποδοχείς σε καρωτίδα και αριστερό κόλπο, που ανταποκρίνονται σε μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και του αποτελεσματικού κυκλοφορούντος όγκου υγρών αντιστοιχώς [11]. Η υπονατριαιμία οφείλεται είτε σε κατακράτηση ύδατος ή, λιγότερο συχνά, σε απώλεια καλίου και νατρίου μεγαλύτερη συγκριτικά με αυτήν του ύδατος. Στην πρώτη περίπτωση, υπονατριαιμία εμφανίζεται συνήθως μόνο σε καταστάσεις που επηρεάζουν τη νεφρική απέκκριση ύδατος με εξαίρεση την πρωτοπαθή πολυδιψία (ΠΠ) [4].

Το ύδωρ διαχέεται ελεύθερα μέσω της κυτταρικής μεμβράνης με αποτέλεσμα η ωσμωτικότητα σε ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο υγρό να είναι ίδια. Στην υπονατριαιμία, η ελαττωμένη ωσμωτικότητα στο εξωκυττάριο διαμέρισμα οδηγεί σε ανισορροπία σε σχέση με το ενδοκυττάριο περιβάλλον και αυτό συνεπάγεται είσοδο ύδατος στα κύτταρα και διόγκωση των

τελευταίων: το οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων, που προκαλείται με αυτό τον τρόπο, μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή [12]. Η ελαττωμένη ωσμωτικότητα είναι από τις συχνότερες διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών στους νοσοκομειακούς ασθενείς [9].

Ο αντιρροπιστικός μηχανισμός στις παραπάνω διεργασίες περιλαμβάνει ελάττωση του ενδοκυττάριου και του διάμεσου οιδήματος μέσω της ελάττωσης ηλεκτρολυτών και οργανικών διαλυτών [12]. Όταν αυτός ο μηχανισμός δεν επαρκεί να αντιμετωπίσει την είσοδο ύδατος στα κύτταρα συμβαίνει το εγκεφαλικό οίδημα [13].

Η διόρθωση της υπονατριαιμίας προκαλεί αυξημένη ωσμωτικότητα στο εξωκυττάριο διαμέρισμα με συνακόλουθη μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο. Η ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση των εγκεφαλικών κυττάρων και μυελινόλυση [1].

Αντιδιουρητική ορμόνη

Η αργινίνη-βασοπρεσσίνη ή αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) είναι ο πρωταρχικός ρυθμιστής της ωσμωτικότητας του πλάσματος και του ολικού ύδατος του οργανισμού και διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της υπονατριαιμίας. Συντίθεται στον υπεροπτικό και στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και αποθηκεύεται στην οπίσθια υπόφυση [2, 14]. Η απελευθέρωσή της διεγείρεται από αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος, ελάττωση

Πίνακας 3. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης [9]**Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)**

Ελαττωμένη αποτελεσματική ωσμωτικότητα ($P_{osm} < 275 \text{ mOsmol/kg H}_2\text{O}$)

Απρόσφορη συγκέντρωση ούρων σε κάποιο επίπεδο ελαττωμένης ωσμωτικότητας πλάσματος ($U_{osm} > 100 \text{ mOsmol/kg H}_2\text{O}$ με φυσιολογική νεφρική λειτουργία)

Απουσία κλινικών σημείων υπερογκαιμίας ή υποογκαιμίας

Αυξημένη απέκκριση νατρίου ορού με φυσιολογική πρόσληψη ύδατος και άλατος ($> 20\text{-}30 \text{ mmol/L}$)

Απουσία άλλων πιθανών αιτιών ευογκαιμικής ελαττωμένης ωσμωτικότητας

Φυσιολογική νεφρική λειτουργία και απουσία χρήσης διουρητικών, ιδιαίτερα θειαζιδικών

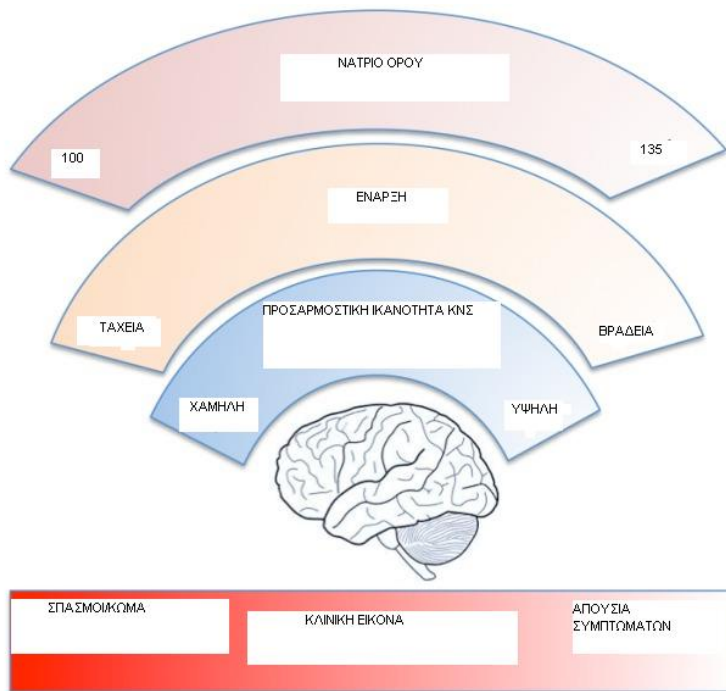
στην αρτηριακή πίεση ή στον όγκο του αίματος, ναυτία, έμετο, υποξία, πόνο, στρες και φόβο [15]. Μαζί με τη νεφρική απέκκριση ύδατος και τη δίψα ελέγχει την ωσμωτικότητα και τα επίπεδα νατρίου του ορού [8].

Οι νευρώνες του υποθαλάμου που παράγουν ADH έχουν πυκνή νεύρωση από νοραδρενεργικές ίνες που ανέρχονται από το κατώτερο τμήμα του εγκεφαλικού στελέχους. Η νοραδρεναλίνη επάγει απελευθέρωση ADH μέσω των α_1 αδρενεργικών υποδοχέων με τους α_2 και β αδρενεργικούς υποδοχείς να διαδραματίζουν πιθανώς αντίθετο ρόλο [16]. Ρόλο στην έκκριση της ορμόνης φαίνεται να διαδραματίζει και ο ραχιαίος πυρήνας της ραφής, μια σημαντική σεροτονινεργική δομή, μέσω των 5-HT₂ και/ή των 5-HT_{1C} αλλά όχι των 5-HT_{1A} ή 5-HT_{1B} υποδοχέων [17]. Η ντοπαμίνη μπορεί να προκαλέσει τόσο διέγερση όσο και αναστολή της έκκρισης ADH ενώ ο αποκλεισμός των D₂ υποδοχέων αυξάνει την επαγόμενη από αγγειοτενσίνη II δίψα σε πειραματόζωα και ενισχύει την περιφερική απόκριση στην αγγειοτενσίνη II σε ανθρώπους. Η τελευταία μπορεί να

διαδραματίζει ρόλο στη διέγερση της δίψας και στην έκκριση ADH [11].

Δεδομένου ότι η καταστολή της έκκρισης της είναι απαραίτητη για την απέκκριση οποιουδήποτε φορτίου ύδατος, η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων ADH είναι η αναγκαία προϋπόθεση για την εμφάνιση υπονατρίαμίας [4] και πολλές καταστάσεις υπονατρίαμίας χαρακτηρίζονται από απρόσφορα αυξημένα επίπεδα της ορμόνης στο πλάσμα [9].

Σε υγιείς ενήλικους, η έκκριση ADH διεγείρει τους V₂ υποδοχείς στα αθροιστικά σωληνάρια των νεφρών και τους διαύλους ακουαπορίνης για την επαναρρόφηση του ελεύθερου ύδατος. Η κατακράτηση ύδατος από την ADH ελαττώνει την ωσμωτικότητα ορού και την έκκριση της ορμόνης [8]. Στο SIADH, η απελευθέρωση ADH δεν καταστέλλεται πλήρως παρά την ελαττωμένη ωσμωτικότητα λόγω διαφόρων αιτιών, όπως είναι, για παράδειγμα, η έκτοπη παραγωγή της ορμόνης από κάποιους όγκους [9]. Σε αυτή την περίπτωση, ελαττώνεται η



Γράφημα 1. Κλινικές εκδηλώσεις υπονατριάμιας [22]

ικανότητα του ασθενούς να απεκκρίνει αραιωμένα ούρα με ταυτόχρονη διατήρηση των λαμβανόμενων υγρών με συνέπεια την αύξηση του εξωκυττάριου υγρού και την ελάττωση της ωσμωτικότητάς του [9, 18] (Πίνακας 3).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Το χρονικό όριο των 48 ωρών χρησιμοποιείται συνήθως για τον διαχωρισμό της οξείας από τη χρόνια υπονατριάμια [2]. Τα συμπτώματα της οξείας υπότονης υπονατριάμιας (κάτω των 48 ωρών) οφείλονται στο οίδημα των εγκεφαλικών κυττάρων και στις ήπιες περιπτώσεις περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και κεφαλαγία [19]. Καθώς ελαττώνονται περαιτέρω τα επίπεδα νατρίου, στα συμπτώματα προστίθενται διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, σπασμοί, σύγχυση,

κόμα και, τελικά, θάνατος [20]. Οι κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας υπονατριάμιας (άνω των 48 ωρών) περιλαμβάνουν διαταραχές προσανατολισμού, λήθαργο, δυσαρθρία, διαταραχές ισορροπίας και, σπανίως, σπασμούς [21]. Η ήπια χρόνια υπονατριάμια μπορεί να είναι ασυμπτωματική λόγω ωσμωτικής προσαρμογής με το πέρασμα του χρόνου, κάτι που συνεπάγεται ελάττωση του οιδήματος των εγκεφαλικών κυττάρων. Παρ' όλα αυτά, μπορεί να υπάρχουν εκδηλώσεις όπως διαταραχές της προσοχής και της ισορροπίας και αυξημένη συχνότητα πτώσεων [7, 22, 23] (Γράφημα 1, Πίνακας 4).

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ (ΨΥΧΟΓΕΝΗΣ) ΠΟΛΥΔΙΨΙΑ

Η πρωτοπαθής πολυδιψία (ΠΠ) χαρακτηρίζεται από αυξημένη λήψη ύδατος και ταυτόχρονη απέκκριση μεγάλων

Πίνακας 4. Κλινικά χαρακτηριστικά υπονατριάμιας [7]

Κατηγοριοποίηση	Επίπεδα νατρίου (mEq/L)	Κλινικές εκδηλώσεις
Ήπια	130-134	Κυρίως ασυμπτωματική Μπορεί να παρατηρηθούν: Ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, κόπωση, ανορεξία, μυϊκές κράμπες, σύγχυση
Μέτρια	125-129	Διαταραχές ισορροπίας, κεφαλαλγία, έμετος, κόπωση, μυϊκές κράμπες, σύγχυση, ελάττωση εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών
Σοβαρή	<120	Ντελίριο, ανησυχία ή λήθαργος, σπασμοί, εγκολασμός εγκεφαλικού στελέχους, αναπνευστική ανακοπή, κώμα, θάνατος

ποσοτήτων αραιωμένων ούρων, πάνω από 40-50 ml/kg βάρους σώματος, για παρατεταμένη χρονική περίοδο χωρίς να ανευρίσκεται αιτία δευτεροπαθούς πολυδιψίας. Έχει ονομαστεί ψυχογενής επειδή έχει ανευρεθεί συχνότερα σε ασθενείς με διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας [24]. Η λήψη ύδατος ξεπερνά συνήθως τα 4 l ημερησίως με την αντίστοιχη αποβολή ούρων να ξεπερνά τα 2 l [25]. Ήδη, από το πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα, είχαν παρατηρηθεί περιπτώσεις ανεξήγητης διαταραχής στην απέκκριση ύδατος και απειλητικής για τη ζωή υπονατριάμιας σε ασθενείς με χρόνια ψύχωση κατά τη διάρκεια υποτροπών της νόσου. Μελέτες είχαν δείξει τότε ότι η ΠΠ ήταν η κυριότερη, ανεξήγητη φυσιολογική διαταραχή σε ασθενείς με μείζονα ψυχική νόσο [26].

Η ΠΠ οδηγεί στο σύνδρομο πρωτοπαθούς πολυδιψίας-υπονατριάμιας που, συνήθως, είναι ασυμπτωματικό στις χρόνιες περιπτώσεις [25]. Η υπερβολική λήψη ύδατος σπανίως είναι τέτοιας έκτασης που από μόνη της να προκαλεί υπονατριάμια όταν είναι φυσιολογική η νεφρική

λειτουργία. Είναι όμως ένας παράγοντας που μπορεί να συμβάλλει στην εκδήλωση της διαταραχής, ιδιαίτερα σε όσους έχουν υποκείμενα ελλείμματα [27]. Κλινικά, περιπτώσεις έντονης ΠΠ συναντούμε σε ασθενείς με διαταραχές του φάσματος της ψύχωσης. Έτσι, υπονατριάμια εμφανίζεται σε περίπου 4% των ασθενών με χρόνια σχιζοφρένεια και, περιστασιακά, σε ασθενείς με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως διπολική διαταραχή, ψυχωσική κατάθλιψη και νοητική υστέρηση [28]. Η επίπτωση ΠΠ σε χρόνιους ψυχωσικούς ασθενείς εκτιμάται σε 15-25% και περίπου 20% αυτών παρουσιάζει διαλείπουσα υπονατριάμια στα πλαίσια του συνδρόμου ψύχωσης - διαλείπουσας υπονατριάμιας - πολυδιψίας (σύνδρομο PIP) [29]. Σε αυτούς τους ασθενείς, ΠΠ και SIADH μπορούν να προκαλέσουν υπονατριάμια [30].

Τυπικά, η ΠΠ εμφανίζεται περίπου 5 έτη μετά τη διάγνωση της ψυχιατρικής νόσου ενώ, συνήθως, μεσολαμβάν άλλα 5 έτη μέχρι την εμφάνιση υπονατριάμιας. Σπανιότερα, περιπτώσεις τοξίκωσης δι' ύδατος μπορεί να

Πίνακας 5. Διαφορική διάγνωση πρωτοπαθούς (ψυχογενούς) πολυδιψίας και SIADH [32]

Διαφορική διάγνωση ψυχογενούς πολυδιψίας και SIADH				
	Νάτριο ορού	Ωσμωτικότητα ορού	Ωσμωτικότητα ούρων	Οίδημα
Φυσιολογική κατάσταση	≥136 mEq/L	280-290 mOsm/kg	300-800 mOsm/kg	Απουσιάζει
Ψυχογενής πολυδιψία	≤136 mEq/L	<280 mOsm/kg	<100 mOsm/kg	Απουσιάζει
SIADH	<136 mEq/L	<280 mOsm/kg	≥100 mOsm/kg	Απουσιάζει

συμβούν με την εμφάνιση του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου [29].

Παρότι η ΠΠ είναι πολυπαραγοντική, πιθανές αιτίες είναι η επαναρύθμιση του ωσμωστάτη λόγω αυξημένης δραστηριότητας της ADH [26], η δυσλειτουργία του κέντρου δίψας στον υποθάλαμο και η απορύθμιση της έκκρισης ADH. Παράγοντες που μπορεί επίσης να διαδραματίζουν ρόλο είναι τα θετικά συμπτώματα της ψύχωσης (ψευδαισθήσεις και παραληρητικές ιδέες), η καταναγκαστική συμπεριφορά λήψης ύδατος, η ελάττωση του στρες και η αντιμετώπιση των αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων [30].

Εικάζεται ότι ο αυξημένος επιπολασμός διεύρυνσης των κοιλιών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια μπορεί να οδηγήσει σε δομικό επηρεασμό του πλάγιου υποθάλαμου και σε διαταραχές στη δίψα. Στην τελευταία μπορεί να οδηγήσει και η υπερευαισθησία στη ντοπαμίνη. Η ντοπαμίνη είναι σημαντικός νευροδιαβιβαστής στην περιοχή του κέντρου δίψας, στον πλάγιο υποθάλαμο, και τα υψηλά επίπεδά της μπορεί να διεγείρουν το κέντρο δίψας [31]. Ρόλο μπορεί να διαδραματίζει και η ενεργοποίηση

του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, πιθανώς μέσω εμπλοκής του υπόκαμπου, ο οποίος, σε μελέτες απεικόνισης με MRI, έχει βρεθεί να έχει ελαττωμένο όγκο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και ΠΠ έναντι αυτών χωρίς πολυδιψία [24]. Το ψυχολογικό στρες θα μπορούσε να αποτελεί το μη ωσμωτικό ερέθισμα για την επαναρύθμιση του ωσμωστάτη κάτι που φάνηκε από την αυξημένη δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων σε ασθενείς με ΠΠ αν και, πιθανώς, η έκκριση ADH είναι μη ευαίσθητη σε ανθρώπους και άλλα θηλαστικά ίσως λόγω νευρωνικής αναστολής από οδούς του μεταχιακού συστήματος [26]. Στον πίνακα 5 φαίνεται η διαφορική διάγνωση ΠΠ και SIADH [32].

ΨΥΧΟΤΡΟΠΑ ΚΑΙ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ

Μηχανισμοί

Υπερβολική κατακράτηση ύδατος και απέκκριση νατρίου μπορούν να συμβούν ως ανεπιθύμητη ενέργεια διαφόρων ψυχοτρόπων φαρμάκων, όπως εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και

Πίνακας 6. Μηχανισμοί πρόκλησης υπονατρίαμιας από ψυχοτρόπα φάρμακα [7, 8]

Κατηγορία φαρμάκων	Παραδείγματα	Μηχανισμός υπονατρίαμιας
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ	<i>SSRIs, Τρικυκλικά, Αναστολείς MAO</i>	Αύξηση παραγωγής ADH από τον υποθάλαμο
	<i>SSRIs</i>	Ενίσχυση δράσης ενδογενούς ADH στον νεφρικό μυελό
	<i>Βενλαφαξίνη (SNRI)</i>	Επαναρύθμιση μηχανισμού οσμωστάτη / ελάττωση ουδού παραγωγής ADH
	<i>Τρικυκλικά</i>	Διέγερση απελευθέρωσης ADH
ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ	<i>Άτυπα (νεότερα) φάρμακα</i>	Διαμεσολαβούμενες από τη σεροτονίνη επιδράσεις σε κεντρικούς 5-HT ₂ και 5-HT _{1c} υποδοχείς που οδηγούν σε αυξημένη απελευθέρωση ADH και SIADH
	<i>Κλασικά (παλαιότερα) φάρμακα</i>	Έντονη διέγερση και διευκόλυνση απελευθέρωσης ADH με επαγωγή έντονης πολυδιψίας μέσω διέγερσης του κέντρου δίψας
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ	<i>Καρβαμαζεπίνη/οξκαρβαζεπίνη</i>	Αύξηση κεντρικής απελευθέρωσης ADH και/ή ενίσχυση επιδράσεων ADH
	<i>Βαλπροϊκό νάτριο</i>	Αύξηση έκκρισης ADH/SIADH
	<i>Λαμοτριγίνη</i>	Ενίσχυση επιδράσεων ADH
	<i>Λίθιο</i>	Άποιος διαβήτης
ΑΙΧΧΟΛΥΤΙΚΑ & ΥΠΝΑΓΩΓΑ	<i>Λοραζεπάμη, ζολπιδέμη</i>	SIADH

αναστολέων μονοαμινοξειδάσης, αντιεπιληπτικών και αντιψυχωσικών φαρμάκων [33].

Υπάρχουν τρεις πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν την ομοιόσταση του ύδατος: κεντρική αύξηση έκκρισης ADH, ενίσχυση επιδράσεων ενδογενούς ADH στον μυελό των νεφρών και ελάττωση του ουδού έκκρισης ADH [4, 7, 8] (Πίνακας 6). Επιπλέον, το κάπνισμα, που είναι πολύ συχνό σε ασθενείς με ψυχώσεις, διεγείρει την παραγωγή ADH

και συμβάλλει πιθανώς στη διαταραχή της απέκκρισης ύδατος [29].

Κεντρική αύξηση έκκρισης ADH (SIADH)

Με αυτό τον μηχανισμό φαίνεται να προκαλούν συχνά υπονατρίαμια ψυχοτρόπα φάρμακα αν και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η υποκείμενη ψυχική διαταραχή, η ξηροστομία που προκαλούν αρκετά φάρμακα και η ψυχογενής πολυδιψία [4]. Επιπλέον, το MDMA (ecstasy) και οι μεταβολίτες του μπορούν να προκαλέσουν υπονατρίαμια με

τον συνδυασμό αυξημένης έκκρισης ADH από τον υποθάλαμο και υπερβολικής λήψης ύδατος για την αντιμετώπιση της υπερθερμίας που είναι συχνή στους χρήστες αυτών των ουσιών [4].

Φάρμακα που ενισχύουν την επίδραση της ενδογενούς ADH σε επίπεδο νεφρικού σωληναρίου

Η καρβαμαζεπίνη και η λαμοτριγίνη έχει προταθεί ότι μπορεί να δρουν με αυτό τον μηχανισμό [4].

Φάρμακα που ελαττώνουν τον ουδό έκκρισης ADH (επαναρύθμιση ωσμωστάτη)

Αυτός ο μηχανισμός έχει περιγραφεί με την καρβαμαζεπίνη και τη λαμοτριγίνη [4].

Αντιψυχωσικά

Ήδη, από τη δεκαετία του '70, είχε γίνει η παρατήρηση ότι κάποια αντιψυχωσικά επηρέαζαν την ικανότητα απέκκρισης ελεύθερου ύδατος, ότι οι ηλικιωμένοι που βρίσκονταν υπό αγωγή με φαινοθειαζίνες παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα νατρίου συγκριτικά με όσους δεν λάμβαναν τέτοια φάρμακα και ότι μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών υπό αλοπεριδόλη, σε σύγκριση με υγιή άτομα, είχαν επηρεασμένη απέκκριση ύδατος και ικανότητα αραίωσης ούρων [28]. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν σε πρόσφατη, μεγάλη μελέτη από τη Σουηδία κατά την

οποία συγκρίθηκαν 14.359 νοσηλεύόμενοι ασθενείς με κύρια διάγνωση υπονατριαιμίας με 57.383 άτομα ομάδας ελέγχου βρίσκοντας ότι τα παλαιότερα αντιψυχωσικά ήταν πιο πιθανό να οδηγήσουν σε υπονατριαιμία από ότι οποιοδήποτε νεότερο φάρμακο [34]. Τα νεότερα αντιψυχωσικά φάρμακα φαίνεται να είναι ασφαλέστερα από αυτή την άποψη αν και είναι πιθανό, σε κάποιες περιπτώσεις, να προκαλούν διαταραχές της ισορροπίας ύδατος επάγοντας υπονατριαιμία [28].

Η υπονατριαιμία από αντιψυχωσικά οφείλεται πιθανώς σε SIADH, συμβαίνει τόσο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια όσο και σε αυτούς με άλλες παθήσεις για τις οποίες λαμβάνουν αντιψυχωσικά, εξίσου σε άνδρες και σε γυναίκες με τον ρόλο που διαδραματίζει η πολυδιψία να είναι ασαφής [28]. Ένας άλλος μηχανισμός μπορεί να είναι η ενίσχυση της δραστηριότητας της ADH στους νεφρούς [6]. Οι ηλικιωμένοι είναι περισσότερο ευάλωτοι: αναδρομική μελέτη κοόρτης σε πληθυσμό άνω των 65 ετών βρήκε ότι η χρήση ρισπεριδόνης, κουετιαπίνης ή ολανζαπίνης συσχετιζόταν με μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου νοσηλείας από υπονατριαιμία μέσα σε 30 ημέρες [6].

Παρά το γεγονός ότι από πολλές αναφορές περιπτώσεων φάνηκε πως διακοπή του αντιψυχωσικού οδήγησε σε ομαλοποίηση επιπέδων νατρίου και επανέναρξή του είχε σαν αποτέλεσμα πτώση των επιπέδων του, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα παρακάτω:

- Η διαταραχή της απέκκρισης ύδατος συχνά προηγείται της έναρξης αντιψυχωσικής αγωγής.

- Τα αντιψυχωσικά μπορεί να ομαλοποιούν τα αυξημένα επίπεδα ADH σε κάποιους ασθενείς με οξεία ψύχωση.
- Η ελάττωση της δόσης του φαρμάκου συχνά δεν βελτιώνει την υπονατριαιμία.
- Οι χαμηλότερες δόσεις φαρμάκου είναι πιθανότερο να σχετίζονται με υπονατριαιμία [29].

Αντικαταθλιπτικά

Η υπονατριαιμία είναι μια από τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών [35] και ο κυριότερος μηχανισμός που ενέχεται είναι το σύνδρομο SIADH με ή χωρίς αυξημένα επίπεδα ADH [36] (επιδράσεις της σεροτονίνης στους 5-HT₂ και 5-HT_{1c} υποδοχείς). Άλλος μηχανισμός που μπορεί να ευθύνεται είναι η αυξημένη νεφρική απόκριση στην ADH [37]. Οι SSRIs προκαλούν, σε κάποιο βαθμό, αναστολή επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης, κάτι που μπορεί να σημαίνει ότι η επαγωγή έκκρισης ADH από τη νορεπινεφρίνη μέσω των α1 αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να οδηγήσει σε SIADH [38].

Από τις κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, τα παλαιότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φαίνεται να σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο συγκριτικά με τα νεότερα φάρμακα [7]. Μεγάλη μελέτη παρατήρησης σε 638.352 άτομα στη Δανία εξέτασε τη σχέση υπονατριαιμίας και σοβαρής υπονατριαιμίας με τη χρήση των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στη χώρα και βρήκε συσχέτιση για όλα τα αντικαταθλιπτικά εκτός από τη

μινασερίνη. Ο κίνδυνος βρέθηκε να είναι υψηλότερος κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες θεραπείας και η συσχέτιση ισχυρότερη για τους SSRIs και λιγότερο ισχυρή για τους SNRIs [39]. Παρόμοια ευρήματα, πιο έντονα σε ηλικιωμένους, βρέθηκαν σε αναδρομική μελέτη 240 ασθενών με μείζονα κατάθλιψη που είχαν λάβει αγωγή για τουλάχιστον 4 εβδομάδες [40]. Γενικότερα, από πληθώρα μελετών έχει φανεί ότι όλοι οι SSRIs σχετίζονται με υπονατριαιμία, συχνότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς [37].

Παρότι δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, είναι πιθανό, μεταξύ των SSRIs, η φλουοξετίνη, η σιταλοπράμη και η εσιταλοπράμη να σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο υπονατριαιμίας [18]. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπονατριαιμία εμφανίζεται εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής ενώ τα επίπεδα του νατρίου επανέρχονται στα φυσιολογικά εντός 2 εβδομάδων από τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου [10]. Από τους SNRIs, η βενλαφαξίνη πιθανώς εμφανίζει ίση ή μεγαλύτερη επίπτωση υπονατριαιμίας συγκριτικά με SSRIs ενώ για τη ντουλοξετίνη δεν είναι τόσο σαφή τα δεδομένα [18]. Ο κίνδυνος με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τη μιρταζαπίνη, NRIs και τη βουπροπρόνη δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερος [18].

Αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται στην ψυχιατρική

Μεταξύ αυτών των φαρμάκων, καρβαμαζεπίνη/οξκαρβαζεπίνη, βαλπροϊκό και λαμοτριγίνη έχουν ενοχοποιηθεί με τα

δεδομένα να είναι πιο ισχυρά για την καρβαμαζεπίνη και το ανάλογό της, την οξκαρβαζεπίνη [7]. Για τα δύο πρώτα φάρμακα, ο κύριος λόγος υπονατρίαμιας φαίνεται να είναι η κατακράτηση ύδατος παρόλο που δεν είναι απολύτως σαφές αν οι αντιδιουρητικές επιδράσεις οφείλονται σε άμεση επίδραση στον υποθάλαμο ή σε ενίσχυση της δράσης μικρών ποσοτήτων ADH στα νεφρικά σωληνάκια [41]. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί επίσης να προκαλέσει υπονατρίαμια αυξάνοντας τη νεφρική ευαισθησία σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις ADH στο πλάσμα πιθανώς μέσω αυξημένης έκφρασης στους διαύλους ακουαπορίνης 2 [10]. Μάλιστα, οι αντιδιουρητικές επιδράσεις της καρβαμαζεπίνης είχαν παρατηρηθεί για πρώτη φορά το 1966 που χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με άποιο διαβήτη και το 1973 αναφέρθηκε η πρώτη περίπτωση τοξικώσης δί' ύδατος από καρβαμαζεπίνη σε ασθενή με ψυχογενή πολυδιψία [41]. Η υπονατρίαμια από καρβαμαζεπίνη συσχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου, τα επίπεδά της και τη χαμηλότερη αρχική συγκέντρωσή της στον ορό [10].

Παρά το γεγονός ότι αντιεπιληπτικά όπως το βαλπροϊκό νάτριο, η λαμοτριγίνη, η γκαμπαπεντίνη και η τοπιραμάτη μπορεί να σχετίζονται με υπονατρίαμια, καρβαμαζεπίνη και οξκαρβαζεπίνη είναι τα συχνότερα φάρμακα της κατηγορίας που σχετίζονται με αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια με τον επιπολασμό της υπονατρίαμιας και τη συχνότητα της σοβαρής υπονατρίαμιας να είναι υψηλότερη σε νοσηλεύομενους που λαμβάνουν το δεύτερο από αυτά τα φάρμακα [42]. Η υπονατρίαμια από οξκαρβαζεπίνη είναι συχνότερη και,

συχνά, πιο έντονη συγκριτικά με αυτήν που προκαλεί η καρβαμαζεπίνη, είναι δοσοσεξαρτώμενη και ο συνδυασμός της με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα αυξάνει τον κίνδυνο αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας [10].

Αγχολυτικά και υπναγωγά

Υπάρχουν μόνο σποραδικές αναφορές περιπτώσεων για υπονατρίαμια από αυτά τα φάρμακα (βενζοδιαζεπίνες και Z-υπναγωγά) [7]. Οι βενζοδιαζεπίνες δρουν στους υποδοχείς GABA, το οποίο έχει φανεί να αλληλεπιδρά με τους νευρώνες βασοπρεσσίνης [10].

Αντιανοϊκά

Αναζήτηση στη βάση δεδομένων Pubmed για τη σχέση υπονατρίαμιας και αντιανοϊκών φαρμάκων οδήγησε στην ανεύρεση μιας αναφοράς περίπτωσης για υπονατρίαμια από ριβαστιγμίνη σε γυναίκα 86 ετών με άνοια Alzheimer [43].

Οπιοειδή

Τα οπιοειδή μπορούν να προκαλέσουν υπονατρίαμια με διάφορους μηχανισμούς: διέγερση έκκρισης ADH από τον πόνο, συσχέτιση με τη ναυτία ή την υπόταση που προκαλούν αυτά τα φάρμακα, άμεση ενίσχυση απελευθέρωσης ADH από την υπόφυση [42], αύξηση έκκρισης ADH από τα οπιοειδή μέσω αποκλεισμού επαναπρόσληψης σεροτονίνης και

νορεπινεφρίνης και αναστολής απελευθέρωσης GABA από δράση στους μ υποδοχείς [44]. Σπάνια, μπορεί να ενέχεται κεντρικής αιτιολογίας άποιος διαβήτης, κατά τον οποίο δεν παράγεται ADH [44].

Διεγερτικά ΚΝΣ

Η 3,4-μεθυλενεδιοξυμεθυλαμφεταμίνη (ecstasy) μπορεί να προκαλέσει σοβαρή, απειλητική για τη ζωή υπονατριαιμία. Αυτό οφείλεται στον συνδυασμό αυξημένης έκκρισης ADH από την υπόφυση, λόγω των σεροτονινεργικών επιδράσεων της ουσίας, της αυξημένης απώλειας νατρίου από τον ιδρώτα λόγω υπερθερμίας και της συνακόλουθης λήψης μεγάλων ποσοτήτων ύδατος [42]. Μέχρι το 2013, υπήρχαν πάνω από 25 αναφορές υπονατριαιμικής εγκεφαλοπάθειας από ecstasy: περισσότερες από τις μισές οδήγησαν στον θάνατο, σχεδόν όλες ήταν σε γυναίκες μεταξύ 15 και 30 ετών, τα επίπεδα νατρίου ήταν ≤ 130 μετά τη λήψη ακόμη και μόνο μιας δόσης της ουσίας με τα συμπτώματα να εμφανίζονται σε 2-12 ώρες [45]. Σοβαρή οξεία υπονατριαιμία από κοκαΐνη έχει επίσης αναφερθεί. Ο πιθανός μηχανισμός είναι η διέγερση έκκρισης ADH και η συνακόλουθη εκδήλωση SIADH [46].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπάρχει πλούσια βιβλιογραφία για την επαγωγή υπονατριαιμίας από διάφορες

τάξεις ψυχοτρόπων φαρμάκων: φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες, αναφορές και σειρές περιπτώσεων, αναδρομικές μελέτες και, ίσως λιγότερο συχνά, προοπτικές και μελέτες παρατήρησης κοόρτης. Οι περισσότερες από αυτές συσχετίζουν την υπονατριαιμία με τα αντικαταθλιπτικά της ομάδας των SSRIs, την καρβαμαζεπίνη, την οξκαρβαζεπίνη και αντιψυχωσικά φάρμακα. Τα αντικαταθλιπτικά SSRIs καθώς και η βενλαφαξίνη από τους SNRIs είναι φάρμακα ευρύτατα διαδεδομένα και χρησιμοποιούμενα όχι μόνο σε ψυχιατρικούς ασθενείς αλλά και σε ασθενείς με πολλά σωματικά νοσήματα, ιδιαίτερα χρόνια, όπως αυτοάνοσα/ρευματολογικά, κακοήθη νεοπλασμάτα, αγγειακά, κ.ά. Επιπλέον, τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεν χρησιμοποιούνται μόνο στη σχιζοφρένεια αλλά και σε πολλές άλλες καταστάσεις, μεταξύ των οποίων σε ηλικιωμένους με άνοια για την αντιμετώπιση διαταραχών συμπεριφοράς και ψυχωσικών συμπτωμάτων.

Νοσηλεύομενοι ασθενείς με υπονατριαιμία είναι συχνά ηλικιωμένοι με συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας και πολύπλοκα φαρμακευτικά σχήματα. Δεδομένης της ευρείας διάδοσης και χρήσης ψυχοτρόπων φαρμάκων καθώς και των σημαντικών επιπτώσεων που μπορεί να έχει η υπονατριαιμία, απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση και κατανόηση του ρόλου που μπορεί να διαδραματίζουν αυτά τα φάρμακα στην εμφάνιση της διαταραχής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Buffington MA, Abreo K. Hyponatremia: A review. *J Intensive Care Med.* 2016;31(4):223-236.
2. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: Compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1340-1349.
3. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006;119(7 suppl 1):S30-S35.
4. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(1):144-153.
5. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc.* 2006;4:10.
6. Gandhi S, McArthur E, Reiss JP, Mamdani MM, Hackam DG, Weir MA, Garg AX. Atypical antipsychotic medications and hyponatremia in older adults: a population-based cohort study. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:21.
7. Sahoo S, Grover S. Hyponatremia and psychotropics. *J Geriatr Ment Health.* 2016;3(2):108-122.
8. Siegel AJ. Hyponatremia in psychiatric patients: Update on evaluation and management. *Harv Rev Psychiatry.* 2008;16(1):13-24.
9. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126(10 Suppl 1):S1-S42.
10. Liamis G, Elisaf M. Hyponatremia induced by drugs. In: Simon E (ed) *Hyponatremia.* New York: Springer; 2013:p.111-126.
11. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Saf.* 1995;12(3):209-225.
12. Strange K. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3(1):12-27.
13. Verbalis JG. Brain volume regulation in response to changes in osmolality. *Neuroscience.* 2010;168(4):862-870.
14. Mount DB. The brain in hyponatremia: both culprit and victim. *Semin Nephrol.* 2009;29(3):196-215.
15. Baylis PH. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol.* 1987;253(5 Pt 2):R671-R678.
16. 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.

17. 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):277-283.
18. De Bicker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BGC. Antidepressants and the risk of hyponatremia: A class-by-class review of literature. *Psychosomatics*. 2014;55(6):536-547.
19. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C, Maughan RJ, Mettler S, Meeuwisse WH, et al. Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clin J Sport Med*. 2008;18(2):111-121.
20. Goldman MB. The assessment and treatment of water imbalance in patients with psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010;4(2):115-123.
21. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1535-1542.
22. Ball S. Hyponatremia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. (eds) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279136/> [Accessed 11th July 2021].
23. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006;119(1):71.e1-e8.
24. Sailer CO, Winzeler B, Christ-Crain M. Primary polydipsia in the medical and psychiatric patient: characteristics, complications and therapy. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14514.
25. Londrillo F, Struglia F, Rossi A. Psychogenic polydipsia: a mini review with three case-reports. *Giorn Ital Psicopat*. 2011;17:445-449.
26. Goldman MB. Brain circuit dysfunction in a distinct subset of chronic psychotic patients. *Schizophr Res*. 2014;157(1-3):204-213.
27. Barlow ED, De Wardener HE. Compulsive water drinking. *Q J Med*. 1959;28(110):235-258.
28. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PAF, van Marum RJ, Egberts TCG. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf*. 2010;33(2):101-114.
29. Ittasakul P, Goldman MB. Hyponatremia in psychosis. In: Simon E (ed) *Hyponatremia*. New York: Springer; 2013:p.159-173.
30. Perestrelo J, Teixeira B. Psychogenic polydipsia and hyponatremia-A side effect of psychosis: a review with a case report. *J Bras Psiquiatr*. 2016;65(3):300-303.
31. Kowalski PC, Dowben JS, Keltner NL. Biological perspectives: hyponatremia: a side effect of psychosis. *Perspect Psychiatr Care*. 2014;50(4):221-223.

32. Guirguis E, Grace Y, Seetaram M. Management of hyponatremia: Focus on psychiatric patients. *US Pharm.* 2013;38(11):HS3-HS6.
33. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ, Moise D, Brenner R, Markowitz S, Sotelo J. Hyponatraemia associated with psychotropic medications. A review of the literature and spontaneous reports. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21(1-2):17-29.
34. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Antipsychotics and severe hyponatremia: A Swedish population-based case-control study. *Eur J Intern Med.* 2019;60:71-77.
35. Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, Gaynes BN, Deveaugh-Geiss A, Krebs EE, et al. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2008;31(10):851-865.
36. Mannesse CK, Jansen PA, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PMJ, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. *Maturitas* 2013;76(4):357-363.
37. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(9):1618-1622.
38. Guay D. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors: clinical review. *Consult Pharmacist.* 2000;15:160-177.
39. Leth-Moller KB, Hansen AH, Torstensson M, Andersen SE, Odum L, Gislason G, et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. *BMJ Open.* 2016;6(5):e011200.
40. Jung Y-E, Jun T-Y, Kim K-S, Bahk W-M. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49(7):437-443.
41. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: A review. *Epilepsia.* 1994;35(1):181-188.
42. Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, Milionis H. Hyponatremia-inducing drugs. *Front Horm Res.* 2019;52:167-177.
43. Naharci IM, Bozoglu E, Karadurmus N, Karaman M, Kurt O, Doruk H. Rivastigmine associated hyponatremia in an older patient with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(7):1351-1352.
44. Pinto TE, Mokashi A, Cummings EA. Central diabetes insipidus and pain medications - a risky combination. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2021;7(1):11.
45. Moritz ML, Kalantar-Zadeh K, Ayus JC. Ecstasy-associated hyponatremia: why are women at risk? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(9):2206-2209.
46. Pendergraft WF III, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(11):1996-2005.

REVIEW

Hyponatremia and psychotropics: Causes and pathophysiologic mechanisms

T. Kyziridis

Consultant Psychiatrist, Third Department of Psychiatry, AUTH Medical School, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Hyponatremia is a pathophysiologic process indicating water excess. It is the commonest electrolyte disturbance in hospitalized patients and among the commonest in elderly community dwellers. Many cases are mild and asymptomatic but the more serious ones are clinically important because they are related to increased morbidity and mortality. The usual mechanism of hyponatremia is inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) but SIADH-related diagnosis of hyponatremia in psychiatric patients may delay due to the fact that its symptoms may be identical to those of primary psychiatric disorders or side-effects of many psychotropic drugs.

Almost all psychotropic drugs may cause hyponatremia and clinicians should bear this fact in mind. Nevertheless, based both on clinical experience and research data, antidepressants (more specifically, venlafaxine and selective serotonin-reuptake inhibitors), antipsychotics (particularly the older ones) and, among antiepileptics used in psychiatry, carbamazepine and oxcarbazepine seem to be mostly implicated. Among drugs of abuse, ecstasy must raise increased clinical suspicion. Apart from SIADH, other causative mechanisms of hyponatremia may include decreased threshold of antidiuretic hormone secretion and the enhancement of its effects in renal collecting ducts. Psychogenic polydipsia, usually observed in patients with schizophrenia spectrum disorders, may also cause hyponatremia even though increased water intake per se is seldom of such an extent that could lead to hyponatremia if renal function is normal.

In this paper, we briefly review the pathophysiologic mechanisms of hyponatremia and the psychotropic drugs that are more commonly implicated without mentioning epidemiological data or describing treatment methods. Our aim is to increase clinical vigilance of health care professionals and sensitize them to understand this side effect of many psychotropic drugs. Except for these drugs, we give data concerning drugs of abuse that may cause hyponatremia.

Keywords: Drugs of abuse, Hyponatremia, Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, Psychogenic polydipsia, Psychotropic drugs

T. Kyziridis. Hyponatremia and psychotropics: Causes and pathophysiologic mechanisms. Scientific Chronicles 2021; 26(3): 363-380

Συγγραφέας αλληλογραφίας: Θεοχάρης Κυζιρίδης, E-mail: theocharis_kyziridis@yahoo.gr