

艾司西酞普兰致低钠血症的文献分析

赵敏¹, 梅丹², 闫雪莲^{2*}

(1. 民航总医院药剂科, 北京 100123; 2. 中国医学科学院北京协和医院药剂科, 北京 100730)

【摘要】目的:探讨艾司西酞普兰致低钠血症的发生规律和特点, 为临床预防低钠血症提供理论依据。**方法:**检索2002年至2016年3月国内外学术期刊报道的艾司西酞普兰致低钠血症文献进行统计分析。**结果:**共有14例报道, 其中男性6例, 女性8例, 年龄 ≥ 65 岁的老年患者10例(71.4%)。低钠血症发生时间最短为用药后2 d, 最长为用药后120 d, 10例(71.4%)发生在用药3周内。临床主要表现为头痛、昏迷、意识不清、嗜睡、幻觉、谵妄。所有患者经过停药、限水、补钠治疗后, 血钠水平恢复。**结论:**临床处方时要关注患者的年龄及合并用药, 特别是高龄、女性、联合使用利尿剂的患者, 应定期监测血钠水平, 尤其在用药3周内, 以便早期识别低钠血症的发生。

【关键词】艾司西酞普兰; 低钠血症; 抗利尿激素分泌异常综合征

【中图分类号】 R749

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)05-0028-004

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.05.006

〔收稿日期〕2016-06-14

〔作者简介〕赵敏, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 13811722927; E-mail: zm_0642@163.com

〔通讯作者〕*闫雪莲, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 010-69156537; E-mail: emo188088@163.com

Literature review of hyponatremia associated with Escitalopram

ZHAO Min¹, MEI Dan², YAN Xue-lian^{2*}

(1. Department of Pharmacy, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China; 2. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the general patterns and characteristics of hyponatremia associated with escitalopram and provide theoretical basis for prevention of hyponatremia. **Methods:** The clinical data of hyponatremia associated with escitalopram were retrieved from CNKI、VIP、Pubmed and Medline database and statistically analyzed. **Results:** A total of 14 cases including 6 males and 8 females were enrolled in this analysis. There were 10 (71.4%) elderly patients who aged over 65 years. The onset of hyponatremia were from 2 days to 120 days after starting escitalopram treatment and 10 (71.4%) patients developed hyponatremia within 3 weeks. The main symptoms of hyponatremia associated with escitalopram were headache, coma, confusion, drowsiness, hallucination and delirium. With discontinuation of escitalopram, fluid restriction and sodium supplemented, all patients' serum sodium level returned to normal. **Conclusion:** Escitalopram must be prescribed very carefully in senile, femal patients co-administrated with diuretic drugs. In order to recognize hyponatremia early, patients should be encouraged to have regular follow-ups for serum sodium level within the first 3 weeks.

【Key words】 escitalopram; hyponatremia; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone

艾司西酞普兰是二环氢化酞类衍生物西酞普兰的单-S-对映体,是一种高选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI),对去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取影响较小。因其选择性高,药物相互作用和不良反应少,临床应用较广,用于治疗抑郁症,伴有或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍。SSRI可导致低钠血症,据文献[1]报道SSRI相关低钠血症的发病率为0.5%~32%。而艾司西酞普兰导致的低钠血症和抗利尿激素分泌异常综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)偶见报道。笔者以国内外个案报道的文献为基础,探讨艾司西酞普兰致低钠血症的发生规律和特点,为临床安全用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

检索2002年至2016年3月中国学术期刊全文数据库(CNKI),维普中文科技期刊数据库(VIP),Pubmed、Wiley、EBSCO等数据库,收集艾司西酞普兰致低钠血症和抗利尿激素分泌异常综合征个案报道文献。中文检索词为“艾司西酞普兰/来士普”、“低钠血症”、“抗利尿激素分泌异常综合征”,英文检索词为“escitalopram、hyponatremia、syndrome of inappropriate antidiuretic hormone、SIADH”。语种为中文和英文,剔除资料不全、重复报告,共收集到符合条件的文献12篇,共14例

患者。

1.2 方法

详细阅读12篇文献中的14例患者信息,提取患者的性别、年龄、所患疾病、用药情况、低钠血症的发生时间、临床表现、处理及转归等信息进行统计分析,临床病例特点见表1。

2 结果

2.1 性别和年龄分布

14例病例中,男性6例(42.86%),女性8例(57.14%)。年龄≥65岁的老年患者10例(71.43%)。

2.2 患者原患疾病及基线血钠水平

14例患者中所患精神心理疾病主要包括痴呆的行为和精神症状、双相情感障碍、器质性疾病所致情感障碍和抑郁症。合并的躯体疾病包括高血压、糖尿病、肺部疾病、骨质疏松、心脏病、帕金森和痴呆。其中合并高血压7例,肺部疾病4例。共有7例患者报道了基线血钠水平,其中6例血钠≤138 mmol·L⁻¹。

2.3 用药情况

14例患者中,有1例用药剂量不详,其余患者艾司西酞普兰用药剂量5~20 mg qd,其中5 mg qd有4例,10 mg qd 6例,15 mg qd 1例,20 mg qd 2例。有3例患者联合用药资料不详,余所有患者均联合使用多种药物(2~7种),合并用药主要有抗精神病药(喹硫平、利培酮、奥氮平)、抗抑

表1 艾司西酞普兰致低钠血症的临床病例特点汇总

案例	性别	年龄 / 岁	原患疾病	用药剂量	基线血钠水平 /mmol·L ⁻¹	最低血钠水平 /mmol·L ⁻¹	发生时间 /d	临床表现	合并疾病	合并其他药物
1 ^[2]	女	73	痴呆的行为和精神症状(BPSD)	10 mg qd	134	122	60	谵妄	膀胱过度活动症、白内障、路易体痴呆、帕金森	苯海索、氯胆碱、坦洛新、唑硫平、卡比多巴 / 左旋多巴
2 ^[3]	女	73	癌症患者改善情绪	20 mg qd	-	124	120	昏迷	星形细胞瘤	-
3 ^[4]	男	50	抑郁症	20 mg qd	138	121	28	乏力、出汗	高血压、COPD、骨质疏松、胃食管反流疾病	奥氮平、利培酮
4 ^[5]	女	75	抑郁症	-	-	116	5	意识不清	高血压	氢氯地平、氢氯噻嗪、阿司匹林、阿普唑仑、埃索美拉唑
5 ^[6]	女	62	重度抑郁症	10 mg qd	-	110	21	头痛、困倦、口干、下腹不适	糖尿病、高血压、骨质疏松、高脂血症、阵发性房颤、深静脉血栓	氯沙坦、辛伐他汀、索他洛尔、华法林、钙、维生素 D
6 ^[7]	男	81	抑郁症	5 mg qd	134	122	5	恶心、纳差、嗜睡	肺部感染、脑梗死后遗症	头孢地嗪、丹参
7 ^[7]	男	78	抑郁焦虑状态	5 mg qd	141	121	7	纳差、恶心、乏力、嗜睡	AECOPD	-
8 ^[8]	男	47	抑郁症	5 mg qd	-	110	2	全身发作、意识改变、呼吸困难、昏迷	脊髓动静脉畸形	-
9 ^[9]	男	59	抑郁焦虑状态	10 mg qd	136	107	10	幻觉、嗜睡、意识模糊	COPD、冠状动脉旁路移植术(MI)、糖尿病	阿司匹林、美托洛尔、培哚普利、胺碘酮、螺内酯、氢氯噻嗪
10 ^[10]	女	67	抑郁症	15 mg qd	-	127	21	意识不清	高血压、糖尿病、双相情感障碍	丙戊酸钠、氢氯噻嗪、格列齐特、阿司匹林、氯沙坦、美托洛尔
11 ^[10]	男	65	焦虑症	10 mg qd	-	126	10	全身强直-阵挛发作	高血压	阿替洛尔、氢氯地平
12 ^[11]	女	81	抑郁症	10 mg qd	136	120	21	意识不清	高血压、阿尔兹海默病、骨质疏松	雷米普利、氢氯噻嗪、多奈哌齐、阿仑膦酸钠、米氮平
13 ^[12]	女	97	焦虑症	5 mg qd	-	113	7	意识不清	高血压、泌尿系感染	托特罗定、阿替洛尔、呋塞米、赖诺普利、劳拉西泮、多库酯钠、环丙沙星
14 ^[13]	女	76	抑郁症	10 mg qd	138	113	28	步态不稳、跌倒	高血压、糖尿病、阿尔兹海默病、睡眠障碍	氯沙坦、西格列汀、卡巴拉汀、美金刚、曲唑酮

郁药(米氮平、曲唑酮)、 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB、利尿剂、苯二氮草类药物等,其中合并使用利尿剂5例,合并使用ACEI/ARB6例。

2.4 低钠血症发生时间

14例患者中,低钠血症发生时间最短为用药2d,最长为用药120d。发生低钠血症的时间见表2。

2.5 临床类型、治疗及转归

资料中艾司西酞普兰所致低钠血症的临床类型多为神经系统损害,表现为头痛、困倦、昏迷、意识不清、嗜睡、幻觉、谵妄、全身强直-阵挛发作等,其次为消化系统损害,表现为恶心、纳差、下腹不适等。所有患者经过停药、限水、补钠治疗后,血

表2 发生低钠血症的时间分布

发生时间 /d	例次	构成比 /%
1~7	5	35.7
8~14	2	14.3
15~21	3	21.4
22~28	2	14.3
>28	2	14.3

钠水平恢复。有1例血钠水平恢复后,再次给予艾司西酞普兰10 mg po qd,4d后再次出现低钠血症。

3 讨论

从案例中可见艾司西酞普兰所致的低钠血症

以老年、女性患者为多见。与抗抑郁药致低钠血症的临床研究结果一致^[14-15]。本资料中发生低钠血症的患者基线血钠水平不高,合并使用多种药物,多数患者同时使用ACEI/ARB、利尿剂、抗精神病药及抗抑郁药。较低的基线血钠水平,合并使用ACEI/ARB、利尿剂、抗精神病药及抗抑郁药可能是艾司西酞普兰致低钠血症的危险因素。ACEI/ARB作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统,抑制血管紧张素Ⅰ转换为血管紧张素Ⅱ,增加肾素的产生,减少血管紧张素Ⅱ的产生,进而引起抗利尿激素的合成和释放异常,造成水潴留。另外,血管紧张素也直接作用于烦渴中枢,引起多饮和血钠稀释。ACEI/ARB亦可抑制肾小管钠的重吸收和醛固酮的分泌,进一步降低血钠。利尿剂能减少氯化钠和水的重吸收,促进Na⁺和水排出,也可引起低钠血症。抗精神病药和抗抑郁药致低钠血症与药物增加内源性ADH分泌,重置ADH分泌的渗透压调定点有关,继发抗利尿激素分泌异常综合征,导致低钠血症^[16]。ACEI/ARB、利尿剂、抗精神病药及抗抑郁药是导致低钠血症的常见药物,合用更容易发生低钠血症。

发病时间方面,案例中可以发现,服用艾司西酞普兰致低钠血症的发病时间长短不等,最短2 d,长者120 d,35.7%的患者在用药1周内发病,71.4%的患者在用药3周内发病。说明低钠血症多发生在药物治疗的初期,尤其是治疗第一周。发生低钠血症时的用药剂量既有小剂量5 mg qd,也有20 mg qd,低钠血症发生与用药剂量无关。低钠血症主要表现为头痛、困倦、昏迷、意识不清、嗜睡、幻觉、谵妄、全身强直-阵挛发作,临床表现以神经系统表现为主。本资料中50%患者合并高血压,可能高血压者通常需联合使用多种降压药如ACEI/ARB或利尿剂等,使发生低钠血症风险增加。

抗抑郁药导致低钠血症的机制目前仍不清楚,有研究认为与抗利尿激素不适当分泌综合征有关。动物研究表明,下丘脑视上核存在5-羟色胺神经元,抗利尿激素前体蛋白在这里合成。5-羟色胺可能参与抗利尿激素释放的调节,通过刺激抗利尿激素的释放或增加肾小管加压素受体对循环中抗利尿激素的敏感性而致低钠血症^[17]。

艾司西酞普兰因其选择性强,药物相互作用和不良反应少,临床应用较广,其导致的低钠血症应予以重视。笔者文献分析显示高龄、女性、合并高血

压、合用利尿剂,可能是艾司西酞普兰致低钠血症的危险因素。临床医生处方时要关注患者的年龄及合并用药,特别是存在高危因素的患者,应定期监测血钠水平,尤其在用药初期(3周内),以便能够预防和早期识别低钠血症的发生。

【参考文献】

- [1] Jacob S, Spinler S A. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors in old adults[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(9): 1618-1622.
- [2] Tsai P H, Chen H C, Liao S C, et al. Recurrent escitalopram-induced hyponatremia in an elderly woman with dementia with Lewy bodies[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012, 34(1):101.e5-101.e7.
- [3] Tsali L, Bristianou M, Valachis A, et al. Anti-depressant drugs in cancer patients: the case of escitalopram[J]. *Support Oncol*, 2009, 7(4):119.
- [4] Nirmalani A, Stock S, Catalano G. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with escitalopram therapy[J]. *CNS Spect*, 2006, 11(11):429-432.
- [5] Coveyou J A, Jackson C W. Hyponatremia associated with escitalopram[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(1):94-95.
- [6] Nashoni E, Weizman A, Shelfet D, et al. A case of hyponatremia associated with escitalopram[J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(12):1772.
- [7] 梅建华. 草酸艾司西酞普兰致抗利尿激素分泌异常综合征2例[J]. *浙江实用医学*, 2016, 21(1): 74-75.
- [8] Pae C U, Park G Y, Sae B K, et al. Low-dose escitalopram-associated hyponatremia[J]. *Asia-Pacific psychiatry*, 2013, 5(2):E90.
- [9] Adem I D, Adnan Y, Ozlem E D, et al. Hyponatremia due to escitalopram and thiazide use after cardiac surgery[J]. *J Card Surg*, 2016, 31(2):96-97.
- [10] Grover S, Biswas P, Bhateja G, et al. Escitalopram-associated hyponatremia[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2007, 61(1):132-133.
- [11] Adiga G U, Dharmarajan T S. Renal tubular defects from antidepressant use in an older adult: an uncommon but reversible adverse drug effect[J]. *Clin Drug Investig*, 2006, 26(10):607-610.
- [12] Koski R R, Coveyou J A, Morissette M. Case report of SIADH associated with escitalopram use[J]. *J Pharm Pract*, 2009, 22(6):594-599.
- [13] Pinar M D, Isik A T. Severe hyponatremia due to escitalopram treatment in an elderly adult with Alzheimer's disease[J]. *J Am Geriatr Society*, 2014, 62(12):2462-2463.
- [14] Movig K L, Leufkens H G, Lenderink A W, et al. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatremia in the elderly[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 58(2): 143-148.
- [15] Jacob S, Spinler S A. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors in old adults[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(9): 1618-1622.
- [16] 周园媛, 王战建. 药源性抗利尿激素分泌紊乱综合征[J]. *药品评价*, 2014, 11(11): 8-12.
- [17] Jorgensen H, Riis M, Knigge U, et al. Serotonin receptors involved in vasopressin and oxytocin secretion[J]. *Neuroendocrinology*, 2003, 15(3): 242-249.