

Duloksetine Bağlı Hiponatremi



Ebru ŞAHAN¹, Fatma Büşra PARLAKKAYA YILDIZ²

ÖZET

Hiponatremi asemptomatik olabildiği gibi baş ağrısı, kas krampları, mide bulantısı, nöbet, koma, serebral ödem ve hatta ölümle sonuçlanabilen geniş bir klinik görünümüne sahiptir. Hiponatremi açısından çok riskli gruba girmeyen duloksetinin kullanımı ile bildirilen hiponatremi vakaları artmaktadır.

45 yaşında bir kadın hastaya korku, kaygı, uykusuzluk, baş ağrısı şikayetleri ile duloksetin 30 mg/gün tedavi başlandı. Tedavinin birinci haftasında baş dönmesi, ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi yakınmaları ile acil servise başvurdu. Ajitasyon, bilinç bulanıklığının ortaya çıkması, jeneralize tonik klonik nöbet geçirmesi üzerine yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yapılan kan tetkiklerinde Sodyum: 121 mmol/L, Potasyum: 2,7 mmol/L, Klor: 87 mmol/L idi. Beyin görüntülemesi serebral ödem olarak değerlendirildi. Salin infüzyonuyla sıvı elektrolit dengesi düzenlendi. Devam eden baş ağrısı ve anksiyetesi için amitriptilin başlandı. Ayaktan takiplerde, sonraki üç ay boyunca hastanın hiponatremisi tekrarlamadı.

Düşük doz duloksetin kullanımının hiponatremi için çok yüksek riskli sayılmayabilecek bir hastada şiddetli hiponatremi belirti ve bulgularına yol açtığı görülmüştür. Hastanın öyküsünden iki yıl önce sertralin ile tedavi edildiği sürede hiponatremi ile ilgili yakınmasının olmadığı öğrenilmiştir. Buradan yola çıkılarak, hiponatremi için risk faktörleri ve riskli antidepressan sınıfları tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Antidepressanlar, hiponatremi, uygunsuz ADH sendromu

GİRİŞ

Duloksetin; majör depresif bozukluk, fibromiyalji, diyabetik nöropati, anksiyete bozuklukları gibi pek çok hastalıkta kullanılmamız bir seçici serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörüdür (Augendre-Ferrante ve ark. 2014, Masuda ve ark. 2013). Oral alımdan 2 saat sonra emilmeye başlar, ortalama 6 saat içerisinde plazmada maksimum konsantrasyonuna ulaşır ve yarı ömrü 12 saattir (Westanmo ve ark. 2005). Duloksetin çalışmalarında genellikle 40 mg/gün ve 120 mg/gün arasında

SUMMARY

Duloxetine Induced Hyponatremia

Hyponatremia can be asymptomatic or have a wide range of clinical presentations such as headaches, muscle cramps, nausea, seizures, coma, cerebral edema and may even result in death. Despite it has been suggested that duloxetine has a relatively less risk of hyponatraemia, the number of case reports are increasing.

A 45-year old female patient with complaints of fear, anxiety, sleeplessness and headache was started on duloxetine (30 mg/day). In the first week of the treatment, she was admitted to the emergency service with dizziness, dry mouth, polyuria and polydipsia. She had to be transferred to the intensive care unit because of agitation, loss of consciousness and a generalized tonic-clonic seizure. Blood levels of Sodium (Na+), Potassium (K+) and Chlorine (Cl-) were, respectfully, 121 mmol/L, 2.7 mmol/L and 87 mmol/L. Brain imaging displayed cerebral edema. Electrolyte levels were regulated with saline infusions. Amitriptyline was initiated for the ongoing headache and anxiety. In outpatient visits, hyponatremia did not recur in the following 3 months.

Low dose duloxetine was associated with severe hyponatremia signs and symptoms in an individual who was not previously considered as high risk for hyponatraemia. The patient's history did not reveal any complaints related to hyponatremia when she was treated with sertraline two years ago. Based on these, we discussed the risk factors for hyponatremia and risky antidepressant classes.

Keywords: Antidepressants, hyponatremia, inappropriate ADH secretion

kullanılmıştır (Nemeroff ve ark. 2002). Sıklıkla 30 mg/gün dozunda başlanır ve ilaca verilen yanıtı göre maksimum 120 mg/güne kadar çıkılabilir.

Duloksetin kullanımı sonrası en çok karşılaşılan yan etkiler mide bulantısı (%20), ağız kuruluğu (%16), yorgunluk (%11), baş dönmesi (%11), kabızlık (%11), somnolans (%8), iştah azalması (%6) ve terlemedir (%5) (Krüger ve Lindstaedt 2007). Depresyon ve nöropatik ağrı tanılı ileri yaş hastalarda

Geliş: 23.05.2018, **Kabul:** 19.11.2018, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 26.04.2019

¹Uzm., ²Asis., Bezmialem Vakıf Üniv., Psikiyatri Bl., İstanbul.

EŞ: <https://orcid.org/0000-0002-1287-8166>, FBPY: <https://orcid.org/0000-0002-4207-736X>

Dr. Ebru Şahan, e-posta: ebrushaan@hotmail.com

<https://doi.org/10.5080/u23394>

duloksetin kullanımı sonrası ortaya çıkan hiponatremi olguları da mevcuttur (Choi ve ark. 2012, Dirks ve van Hyfte 2007, Harter ve ark. 2008, Krüger ve Lindstaedt 2007, Li ve ark. 2012, Mussig ve ark. 2009, Safdieh ve Rudominer 2006). Hiponatremi, plazma sodyum konsantrasyonunun 135 mmol/L'den daha düşük olmasıdır. Hiponatremi asemptomatik olabildiği gibi, baş ağrısı, kas krampları, mide bulantısı, nöbet, koma, serebral ödem ve hatta ölümlerle sonuçlanabilen geniş bir klinik görünüme sahiptir (De Picker ve ark. 2014). Antidepresan ilaç kullanımı sonrası hiponatremi gelişmesi daha çok hipotonik (dilüsyonel) hiponatremi yani su miktarının artmasına bağlı olarak sodyum konsantrasyonunun düşmesi şeklinde görülmektedir. Dilüsyonel hiponatreminin altında sıklıkla plazma Anti Diüretik Hormon (ADH) artışı yer almaktadır (Krüger ve Lindstaedt 2007). Seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGİ) ve serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü (SNGİ) ilaçların ADH ile olan ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Kulkarni 2015). SSGİ veya SNGİ kullanımı sonucu Uygunsuz ADH Salınımı Sendromu (UADHS) oluşması, serotonerjik ve noradrenerjik uyarımın ADH salınımını indüklemesi, ADH'nin renal medulladaki etkinliğinin artırılması, ADH salınımını düzenleyen osmotatın uyarılma eşliğinin düşürülmesi ve kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimler gibi multifaktöriyel bir mekanizmaya sahiptir (Amoako ve ark. 2015, Krüger ve Lindstaedt 2007). Bu yazıda, duloksetin kullanımı sonucu hiponatremisi olan ve buna bağlı serebral ödem tablosu gelişen bir vaka sunulmuş, risk faktörleri gözden geçirilmiş ve hiponatremi düzeltildikten sonraki ilaç tedavisi seçimi tartışılmıştır.

OLGU

45 yaş kadın hasta, son birkaç aydır süren korku, kaygı, uykuya dalmada güçlük, ölüm korkusu, üzücü bir olay sonrası tetiklenen, mide bulantısının eşlik ettiği şiddetli baş ağrısı şikayetleri ile nöroloji polikliniğine başvurdu. Hasta hipertansiyon tanısı ile bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) olan ramipril kullanmaktaydı. Özgeçmiş sorgulandığında iki yıl önce benzer yakınmalarla altı ay sertralin kullandığı ve şikayetlerinin gerilemesi üzerine ilacı bıraktığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde dikkat çeken bir bulgu yoktu. Çekilen beyin bilgisayarlı tomografisinde bir patoloji saptanmadı ve başvurduğu nörolog tarafından hastaya migren ve anksiyete bozukluğu tanısıyla duloksetin 30 mg/gün reçete edildi. Hastanın ilacı kullanmaya başlamasından sonraki bir hafta içerisinde baş ağrısı artmış, baş dönmesi, ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi yakınmaları başlamıştı. Gözlerde kanlanma, tüm vücutta uyuşma hissi gibi şikayetlerin eklenmesiyle acil servise başvuran hasta, bilinç bulanıklığı, ajitasyon ve oryantasyon kaybının ortaya çıkması, jeneralize tonik klonik nöbet geçirmesi üzerine yoğun bakım ünitesine alındı. Yapılan kan tetkiklerinde Sodyum (Na): 121 mmol/L, Potasyum (K) 2,7 mmol/L, Klor (Cl) 87 mmol/L, Kan Üre Azotu (BUN)

5,61 mg/dl, Kreatinin 0,64 mg/dl, Glukoz 167 mg/dl idi. $2 \times \text{Na} + \text{Glu} / 18 + \text{BUN} / 2,8$ denkleminde göre hesaplanan plazma osmolaritesi 271 mOsm/L (280-290 mOsm/L), idrar Na'sı 74 mmol/L, idrar dansitesi 1007 idi. (Dansite-1000) $\times 40$ ile hesaplanan idrar osmolaritesi 280 mOsm/kg bulundu. Hemogram, böbrek işlev testleri ve tiroid işlev testleri normal sınırlardaydı. Kan basıncı 170/90 mmHg ve diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) serebral ödem olarak değerlendirilmişti ve ventriküler dilatasyon mevcuttu. Fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarına göre hipotiroidi, akut/kronik böbrek yetmezliği, adrenal yetmezlik ve gastroenterit dışlanmıştı. Hastada duloksetin kesildi, günlük sıvı alımı kısıtlandı ve salin infüzyonuyla sıvı elektrolit tedavisine başlandı. Altı gün yoğun bakım ünitesinde ve iki hafta dahiliye servisinde takibi sonrasında hiponatremi tablosunun gerilemesi üzerine hasta sadece antihipertansif ilacı ramiprille taburcu edildi. Sonrasında baş ağrısı ve diğer ilk geliş şikayetlerinin devam etmesi nedeniyle tekrar başvurdu. Yenilenen kan tetkikleri ve beyin bilgisayarlı tomografisinde anormal bir bulguya rastlanmadı. Migren ve anksiyete bozukluğu için amitriptilin 10 mg/gün başlandı. Ayaktan takiplerinde amitriptilin ve ramipril kullanımıyla üçüncü aya kadar hiponatreminin tekrarı ile karşılaşılmadı.

TARTIŞMA

SSGİ'lerin iyi bilinen bir yan etkisi de Uygunsuz ADH Salınımı Sendromu (UADHS)'dur. UADHS tanısının konulmasını sağlayan bazı kriterler tanımlanmıştır: övolemik hiponatreminin olması, plazma osmolaritesi 275 mOsm/L'nin altında, idrar osmolaritesi 100 mOsm/kg'ın üstünde, idrar Na'u 40 mEq/L'nin üstünde, BUN 10 mg/dl'den küçük olması. UADHS'de asit baz dengesi, adrenal, hepatik, renal ve tiroid fonksiyonları normaldir (Reddy ve Mooradian 2009).

Literatüre bakıldığında SSGİ ve venlafaksin kullanımı sonrası UADHS tablosu gelişimiyle ilgili pek çok olgu mevcuttur (De Picker ve ark. 2014). SSGİ grubu ilaçlar arasında özellikle essitalopram ile daha çok UADHS geliştiği, sertralin ve paroksetinin diğer SSGİ'lere oranla daha güvenilir bulunduğu bildirilmiştir (Choi ve ark. 2012). Trisiklik antidepresanlar, duloksetin, bupropion, reboksetin gibi ilaçlarla daha nadir olmakla birlikte hiponatremi ortaya çıkabilmektedir (De Picker ve ark. 2014). İlaç sınıflarına göre hiponatremi karşılaştırması yapan De Picker ve arkadaşları (2014) düşük reçeteleme oranından dolayı hasta popülasyonlarında duloksetin kullananların çok az (incelenen hastaların %1'i) olduğunu belirtmiş ve %11'lik düşük hiponatremi insidansının dikkatli yorumlanması konusunda okuyucuyu uyarılmışlardır. Fransa'da 2011-2013 yılları arasında yürütülen, ulusal sağlık güvencesi verilerini kullanan farmakovijilans çalışmasında SSGİ ve SNGİ ile gelişen hiponatremi insidansları karşılaştırılmış, duloksetin ile hiponatremi

insidansı SSGİ'lerinden ve venlafaksinden daha yüksek bulunmuştur (Revol ve ark. 2017). Duloksetin ile ilgili çelişen hiponatremi riski oranlarını doğrulamak veya çürütmek için daha geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır.

Antidepresan başlanılacak hastalarda özellikle ileri yaş, kadın cinsiyet, hiponatremiye sebep olabilecek ilaç (tiazid diüretikleri, ADEİ, laksatifler...) kullanımı, düşük beden ağırlığı, önceden ilaçla hiponatremi öyküsü, ilaçtan önce düşük bazal sodyum düzeyi ilaca bağlı hiponatremi gelişimi için önemli risk faktörleri olarak görülmektedir (De Picker ve ark. 2014). Duloksetin kullanımı sonrası UADHS tablosu gelişen vaka bildirimleri incelendiğinde, genellikle 60-90 mg/gün duloksetin kullanımına başlanmasının ardından 2-3 gün içerisinde, ileri yaş ve kadın hastalarda hiponatremi ve UADHS tablosu geliştiğinden bahsedilmektedir (Bouman ve ark. 1998). Yukarıda bahsettiğimiz vakanın orta yaş grubunda olması, ağırlığının normal sınırlar içerisinde bulunması, hipertansiyon dışında ek tanı ve tedavisi olmaması, bazal sodyum seviyesinin 138 mg/günün üzerinde olması aşırı riskli gruba girmediğini gösterir. Vakanın kadın olması, hipertansiyon tanısı ile ramipril 5 mg/gün kullanımı antidepresanla hiponatremi gelişimi için taşıdığı risk faktörleridir. 30 mg/gün gibi düşük bir dozda duloksetin başlandıktan sonra ciddi nörolojik belirtilerle, günler içerisinde serebral ödem, yoğun bakımda takibi gerektirecek, yaşamı tehdit eden ağır bir klinik tablo ortaya çıkmıştır. İlaç dozu ile hiponatremi gelişimi arasında kuvvetli, olumlu bir ilişkiden bahsedilemediği gibi, plazma Sodyum düzeyindeki düşme miktarı ile hiponatremi klinik tablosunun ciddiyeti de aynı olumlu ilişkiyi göstermeyebilir. Ancak bazaldeki Sodyum düzeyinin kısa sürede hızlıca düşmesi daha gürültülü bir klinik tabloya eşlik edebilmektedir. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin hiponatremi konusunda daha riskli olduğu bilirse de aynı vakanın sertralin kullandığı dönemde hiponatremi belirtileri ile karşılaşmamış olması dikkat çekicidir. Derleme çalışmalarına göre hiponatremi riskinin özellikle yüksek olduğu depresyon hastalarında mirtazapin, trisiklik antidepresan veya bupropion kullanımının daha güvenli olduğu öne sürülmektedir (De Picker ve ark. 2014). Vakamızda migren kaynaklı baş ağrısı, anksiyete ve insomnia birlikte saptandığı için hiponatremi açısından daha az riskli sayılabilecek trisiklik bir ilaç olan amitriptilin 10 mg/gün dozuyla başlandı. Migren koruyucu sağaltımında düşük doz amitriptilin etkili olduğuna, yan etkilerin daha hafif olması nedeniyle hasta tarafından daha kolay uyum sağlanabildiğine ve tedavide kalma süresini uzattığına yönelik yayınlar mevcuttur (Doyle Strauss ve ark. 2016, Gomersall ve Stuart 1973, Lampl 2009, Nagata 2009). Hastanın 10 mg/gün dozunda yeterli yanıt vermesi nedeniyle doz artırılmadı.

Bazı çalışmalarda hafif sayılabilecek şiddette hiponatremisi olan vakalarda ilaca devam edilip sadece sıvı kısıtlaması yapılmasıyla hiponatremi anlamlı oranda düzeltilmiştir ve bu durum ilaca bağlı hiponatreminin geçici bir durum olabileceği düşüncesine yol açmıştır (De Picker ve ark. 2014, Viramontes ve ark. 2016).

Sonuç olarak her antidepresan başlandığında gerekli olmasa da özellikle hiponatremi açısından riskli sayılabilecek vakalarda ilaca başlanmadan önce ve başlandıktan iki hafta sonra plazma Sodyum düzeyi bakılması tedavinin daha güvenli yürütmesine yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

- Augendre-Ferrante B, Picard H, Evans D ve ark. (2014) Prescribing patterns of duloxetine in France: a prescription assessment study in real-world conditions. *Int J Clin Pharmacol Ther* 52: 1-7.
- Amoako AO, Brown C, Riley T (2015). Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a story of duloxetine-induced hyponatremia. *BMJ Case Rep* 2015: bcr 2014208037.
- Bouman WP, Pinner G, Johnson H (1998) Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 13: 12-5.
- Choi JS, Lee HW, Lee JY ve ark. (2012) Rapid-onset hyponatremia induced by duloxetine in a middle-aged male with depression and somatic symptoms. *Psychiatry Investig* 9: 83-4.
- Coupland C, Dhiman P, Morriss R ve ark. (2011) Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *The BMJ* 343: d4551.
- De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G ve ark. (2014) Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics* 55: 536-47.
- Dirks AC, van Hyfte DM (2007) Recurrent hyponatremia after substitution of citalopram with duloxetine. *J Clin Psychopharmacol* 27: 313.
- Doyle Strauss L, Weizenbaum E, Loder EW ve ark. (2016) Amitriptyline Dose and Treatment Outcomes in Specialty Headache Practice: A Retrospective Cohort Study. *Headache* 56: 1626-34.
- Gomersall JD, Stuart A (1973) Amitriptyline in migraine prophylaxis: Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36: 684-90.
- Harter C, Obier C, Eikermann B (2008) Delayed hyponatremia under duloxetine - a case report. *Psycho pharmako therapie* 15: 27-9.
- Krüger S, Lindstaedt M (2007) Duloxetine and hyponatremia: a report of 5 cases. *J Clin Psychopharmacol* 27: 101-4.
- Kulkarni M (2015) Duloxetine induced hyponatremia. *Indian J Nephro* 25: 259
- Lampl C, Huber G, Adl J ve ark. (2009) Two different doses of amitriptyline ER in the prophylaxis of migraine: long-term results and predictive factors. *Eur J Neurol* 16: 943-48.
- Li RM, Wang C, Liu ZW ve ark. (2012) A case of severe hyponatremia induced by duloxetine and ziprasidone. *Chin Med J* 125: 3750-1.
- Masuda R, Itoh M, Suzuki T (2013) Duloxetine for chronic pain management: pharmacology and clinical use. *Masui* 62: 814-21.
- Mussig K, Morike K, Haring H (2009) Severe and symptomatic hyponatremia following duloxetine treatment. *Journal of Psychopharmacology* 23: 3338-39.
- Nagata E (2009) Antidepressants in migraine prophylaxis. *Brain Nerve* 61: 1131-4.
- Nemeroff CB, Schatzberg AF, Goldstein DJ ve ark. (2002) *Psychopharmacol Bull* 36: 106-32.
- Reddy P, Mooradian AD (2009) Diagnosis and management of hyponatremia in hospitalized patients. *Int J Clin Pract* 63: 1494-508.
- Revol R, Rault C, Polard E ve ark. (2017) Hyponatremia associated with SSRI/NRSI: Descriptive and comparative epidemiological study of the incidence rates of the notified cases from the data of the French National Pharmacovigilance Database and the French National Health Insurance. *Encephale* 44: 291-6.
- Safdieh JE, Rudominer R (2006) A case of hyponatremia induced by duloxetine. *J Clin Psychopharmacol* 26: 675-6.
- Westanmo AD, Gayken J, Haight R (2005) Duloxetine: a balanced and selective norepinephrine- and serotonin-reuptake inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 62: 2481-90.
- Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA (2016) Antidepressant-induced hyponatremia in older adults. *Consult Pharm* 31: 139-50.