

Agnieszka Piróg Balcerzak, Małgorzata Luks

Zespół psychoza-hiponatremia-polidypsja pod wpływem karbamazepiny i okskarbazepiny – opis przypadku

PIP-syndrome caused by carbamazepine and oxcarbazepine – case report

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Zespół PIP to zaburzenia wodno-elektrolitowe występujące u osób z psychozą, głównie u pacjentów ze schizofrenią i chorobami afektywnymi. Pierwszym objawem zespołu może być hiponatremia, która w części przypadków rozwija się w pełnoobrazowy zespół neurologiczny – zatrucie wodne. Szereg leków, różnymi mechanizmami może wywoływać zespół PIP, są to między innymi leki przeciwdrgawkowe czy przeciwpsychotyczne. Leczenie polega na korekcji zaburzeń wodno-elektrolitowych, stosowaniu syntetycznej wazopresyny, sterydów. Praca ta opisuje przypadek pacjentki chorej na zaburzenia schizofreniczne, u której w trakcie kuracji tiorydazyną i karbamazepiną rozwinął się zespół PIP. Leczenie syntetyczną wazopresyną nasiliło zaburzenia, jak również próba zamiany karbamazepiny na okskarbazepinę. Inne leki przeciwdrgawkowe spowodowały wycofanie się zespołu PIP, co sugeruje, że przyczyną tego zespołu u pacjentki były karbamazepina i okskarbazepina.

Summary

Syndrome of psychosis, intermittent hyponatremia and polydipsia is a water-electrolyte disturbance observed in some psychotic patients, mainly with schizophrenia or schizoaffective disorder. Hyponatremia may be the first symptom of that syndrome and in some cases it leads into neurological syndrome named water intoxication. Some medicines in different mechanism may cause PIP-syndrome, including antipsychotics and anticonvulsant drugs. The treatment is based on water-electrolyte disturbances' correction, applying synthetic vasopressin and steroids. This report describes the case of schizoaffective disorders inpatient, with PIP-syndrome caused by thioridazine and carbamazepine. Treating with synthetic vasopressin exacerbated the disturbance, likewise the trial of changing CBZ into OCBZ. The other anticonvulsant drugs used in this patient caused withdrawal of PIP-syndrome, what suggest that the reason of it was CBZ and OCBZ.

Słowa kluczowe: karbamazepina, okskarbazepina, zespół psychoza-hiponatremia-polidypsja
Key words: carbamazepine, oxcarbazepine, psychosis-intermittent hyponatremia-polydipsia syndrome

Zespół PIP

PIP-syndrome (*psychosis-intermittent hyponatremia-polydipsia*) to zespół zaburzeń wodno-elektrolitowych u osób z psychozą. Polidypsja może być definiowana jako zachowanie impulsywne prowadzące do przyjmowania olbrzymich ilości płynów (od 4 do 20 litrów na dobę) bez żadnych przyczyn uwarunkowanych

organicznie. Jej rozpowszechnienie wśród populacji pacjentów psychiatrycznych wynosi od 6 do 17% (6), choć niektórzy badacze twierdzą, że może to być aż 25% (3). Z tej grupy chorych u 7% rozwija się hiponatremia, która w 25% do 86% przypadków prowadzi do zatrucia wodnego – stanu potencjalnie zagrażającego życiu. Aż 80% pacjentów z polidypsją i zatruciem wodnym to osoby chorujące na schizofrenię (7), pozostali to osoby z rozpoznaniem choroby afektywnej, zaburzeń osobowości, upośledzenia umysłowego, jadłowstrętu psychicznego, a także pacjenci nadużywający alkoholu (6).

Hiponatremia to stan, w którym stężenie sodu w osoczu spada poniżej normy, zatrucie wodne zaś to zespół neurologiczny pojawiający się, gdy stężenie sodu spadnie gwałtownie lub obniży się poniżej 120 mEq/l. Objawami zatrucia wodnego są zaburzenia widzenia, bóle głowy, mdłości, wymioty, ślinotok, biegunka, napady drgawkowe, sopor i padaczka. W rozpoznaniu polidypsji i zespołu PIP pomocne są: obserwacje personelu dotyczące ilości przyjmowanych płynów, oznaczanie dobowych wahań wagi ciała, a także badania biochemiczne (ciężar właściwy moczu, osmolalność moczu, ilość moczu wydalanego na dobę, stężenie sodu we krwi) – c.w. moczu $< 1,008$, osmolalność moczu $< \text{niż } 150 \text{ mOsm/kg}$, dobowy zbiórka moczu $> 3 \text{ l}$. sugerują polidypsję. Stężenie Na może być prawidłowe, gdyż hiponatremia często występuje tylko epizodycznie. Hiponatremia a następnie zatrucie wodne pojawia się gdy spełnione są 3 warunki: zaburzona regulacja pragnienia, nieadekwatne wydzielanie ADH i/lub nadmierna wrażliwość nerkowa ze wzmoczoną wrażliwością CUN na hiponatremię (2).

Nie do końca poznany jest wpływ leków psychotropowych na rozwój zaburzeń wodno-elektrolitowych. Jakkolwiek polidypsję opisywano już przed erą neuroleptyków, to jednak niektórzy badacze uważają antycholinergiczne działanie leków za przyczynę zwiększonego pragnienia (5). Zwraca się też uwagę na wywoływane przez leki nieadekwatne wydzielanie wazopresyny (karbamazepina, niektóre neuroleptyki), hamowanie wrażliwości cewki dalszej na wazopresynę (np. lit), sekrecję ADH wywołaną przez hipotonię ortostatyczną. Leczenie PIP-zespołu to leczenie choroby podstawowej, kontrolowanie przyjmowanych płynów, ograniczenie czynników pogorszających zaburzenia, (np. karbamazepiny, tiazydów), zmiana neuroleptyku na risperidon lub klozapinę (11). W przypadku ostrej hiponatremii – ostrożna korekcja zaburzeń elektrolitowych, dodawanie syntetycznej wazopresyny w przypadku pierwotnej polidypsji.

Okскарbazepina

Okскарbazepina jest strukturalnie i chemicznie podobna do karbamazepiny, jednak ich szlaki metaboliczne różnią się. Karbamazepina podlega utlenianiu i hydroli-zie, okскарbazepina – redukcji i sprzęganiu, a jej metabolizm jest w dużym stopniu niezależny od CYP450. Skutkuje to niewielkim ryzykiem interakcji tej substancji z innymi lekami, m.in. pozwala na bezpieczne łączenie okскарbazepiny z innymi lekami przeciwdrgawkowymi. Mechanizm działania OXC polega na blokowaniu

prądu sodowego, różni się ona od karbamazepiny modulującym działaniem na różne typy kanałów wapniowych. Jest stosowana w przypadku napadów częściowych, wtórnie uogólnionych, w monoterapii i leczeniu skojarzonym u osób z padaczką (12). Doświadczenia z OXC (1000 tys. osobo-lat) wskazują na przewagę zalet tego leku nad wadami (9) (10). Wśród reakcji niepożądanych w trakcie kuracji okskarbazepiną opisuje się: nadwrażliwość, zaburzenia czynności wątroby, zawroty i bóle głowy, senność, wymioty, objawy neurologiczne (podwójne widzenie, ataksja, oczopląs, chwiejny chód), a także hiponatramię. Są badania, sugerujące iż obydwie leki wywołują to ostatnie zaburzenie u podobnej grupy pacjentów (4,7–40%) (13), nowsze badania mówią o większym bezpieczeństwie OXC (4), gdyż zaburzenia występują u 2,7% pacjentów stosujących lek, z reguły jednak jest to hiponatremia bezobjawowa (8), nie wymagająca zmiany dawkowania leku.

Opis przypadku

43-letnia pacjentka M.M. chorująca psychicznie od 1987 roku, od tego czasu wielokrotnie, ponad 20 razy, hospitalizowana w systemie zarówno całodobowym jak i dziennym. Początkowo pacjentka miała rozpoznanie schizofrenii, które w 1997 roku zmieniono na zaburzenia schizoafektywne.

Urodzona z ciąży drugiej, ciąża przebiegała z komplikacjami, pacjentka była urodzona w zamartwicy. Jako dziecko rozwijała się prawidłowo, chodziła do przedszkola, następnie szkoły podstawowej, gdzie uczyła się dobrze, była lubiana, dokładna, pilna. Następnie ukończyła zasadniczą szkołę zawodową handlową, potem technikum ekonomiczne. Pracowała jako sekretarka, ekspedientka, urzędniczka – zmieniała często pracę z pobudek finansowych. Miała kilka sympatii, ale nigdy nie związała się poważnie z żadnym mężczyzną. Jest panną. Poważnie fizycznie nie chorowała, nie było operacji, urazów głowy. Wychowywała się z czterema siostrami, najmłodsza siostra była niedorozwinięta umysłowo, zmarła w wieku 18 lat. Stosunki w domu układały się źle. Dom prowadziła babcia, matka była Świadkiem Jehowy, nie zajmowała się córkami, czas spędzała na działalności misyjnej. Ojciec nie interesował się sprawami córek. W chwili obecnej pacjentka mieszka z siostrą uzależnioną od alkoholu i jej mężem w jednym mieszkaniu. Między siostrami panuje przewlekłe konfliktowa sytuacja (bijatyki, szantaże), która wielokrotnie była przyczyną hospitalizacji pacjentki.

W ciągu trwania choroby pacjentka była leczona wieloma neuroleptykami m.in. chlorpromazyną (uczulenie), halpoperidolem (zespół pozapiramidowy), perazyną, perfenazyną, sulpirydem (mlekokot, zaburzenia miesiączkowania), klozapiną, tiorydazyną, flufenazyną. We wrześniu 2002 roku dołączono stabilizator nastroju – karbamazepinę (wcześniejsze próby włączenia stabilizatora nie powiodły się – przy próbie leczenia kwasem walproinowym wystąpiło nasilenie trądziku różowatego i pacjentka odmówiła kontynuowania terapii). Nigdy wcześniej w trakcie hospitalizacji nie odnotowano hiponatremii, choć w badaniach moczu z 20.03.2003 r. cw. moczu był niższy niż 1,005.

We wrześniu 2003 r. pacjentka zgłosiła się do Instytutu Psychiatrii i Neurologii po kolejnym konflikcie z siostrą. Trafiła wtedy na nasz oddział. Przy przyjęciu w powierzchownym kontakcie, we wzmożonym napędzie, wielomówna, łatwo gubiła wątek wypowiedzi, liczne przeskoki myślowe, niedokojarzona, w nastroju znacznie podwyższonym, skarżyła się na bezsenność, niepokój, lęk, zaburzenia koncentracji. Rozpoznano fazę maniakalną w przebiegu zaburzeń schizofrenicznych. W trakcie badania w gabinecie pacjentka cały czas popijała wodę, przyznawała, że przyjmuje kilka litrów płynów na dobę. Leki, jakie stosowała bezpośrednio przed hospitalizacją to: tiorydazyna 500 mg/dobę, flufenazyne – 9 mg/dobę, karbamazepina 800 mg/dobę, estazolam 4 mg wieczorem.

W wykonanych 30.09.2003 r. badaniach laboratoryjnych: Na – 124 mmol/L, K – 4,65 mmol/L, osmolalność surowicy – 255 mOsm/kg H₂O (N = 282–290), osmolalność moczu 234 mOsm/kgH₂O (N = 700–1200) cw. moczu – poniżej 1,005, anemia, niski poziom żelaza. W badaniu fizykalnym – bez odchyień, pacjentka nie zgłaszała dolegliwości somatycznych.

Zlecono odstawienie tiorydazyny, karbamazepiny i flufenazyne, włączenie olanzapiny i kwasu walproinowego. Ponadto: monitorowanie masy ciała rano i wieczorem, ograniczenie ilości wypijanych przez pacjentkę płynów, codzienne badania laboratoryjne, dożylnie podawanie płynów z 10% NaCl, solenie potraw, desmopresynę 0,6 mg/dobę. Pomimo stosowanego leczenia stężenie sodu obniżało się – następnego dnia – Na – 120 mmol/L, K – 4,6 mmol/L, cw. moczu 1,01 mOsm/kgH₂O. Pacjentka zaczęła uskarżać się na bóle głowy, mdłości, zaburzenia widzenia, ślinotok. Otrzymywała leczenie jak poprzednio, gdy jednak pojawiły się dodatkowo – dokuczliwe zawroty głowy, kurcze łydek w nocy, kurczowe bóle w dołku sercowym, zaparcia, a w badaniach kontrolnych Na – 115mmol/L, cw. moczu – 1,015, osmolalność surowicy – 256 mOsm/kg – zdecydowano o odstawieniu desmopresyny, włączono fludrocortison (Cortineff) 0,3 mg/d, nadal stosowano wlewy kroplowe ze stężonym NaCl. Po kolejnych 2 dniach uzyskano normalizację parametrów gospodarki wodno-elektrolitowej. Niestety pacjentka odmawiała przyjmowania kwasu walproinowego – nasiliły się objawy manii – stała się bardziej rozdrażniona, roszczeniowa, zaciepliwą, głośną. Zdecydowano o zmianie stabilizatora na okskarbazepinę. Bardzo szybko po wprowadzeniu nowego leku pacjentka znów zaczęła przyjmować płyny w sposób niekontrolowany, znajdowano u niej butelki wypełnione wodą z kranu, pogorszył się kontakt z pacjentką, nasiliły zachowania stereotypowe. Uznano, że prawdopodobnie przyczyną zespołu PIP u tej osoby jest stosowanie karbamazepiny i jej pochodnej okskarbazepiny, gdyż w trakcie stosowania innego stabilizatora obserwowano u pacjentki chwilową poprawę w zakresie ww. zespołu. Zaplanowano więc zmianę kuracji z olanzapiny i okskarbazepiny na lit i risperidon.

W ciągu kolejnych tygodni poprawił się stan fizyczny i psychiczny pacjentki. Była spokojna, w wyrównanym nastroju, rzeczowym kontakcie, nie powtórzyły się zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Jeszcze raz z powodu objawów niepożądanych (nasilone drżenie rąk) wymagała zmiany stabilizatora nastroju z litu na kwas walproinowy, który tym razem zaakceptowała. Po wypisie z naszego

oddziału w grudniu 2003 r. do chwili obecnej pacjentka była jeszcze 3-krotnie hospitalizowana w oddziałach dziennych, bez objawów zespołu PIP.

Omówienie

W przedstawionym casusie omówiono przebieg zaburzeń wodno-elektrolitowych u osoby z rozpoznaniem choroby schizofrenii. Zaburzenia pojawiły się po wprowadzeniu leków predysponujących do wystąpienia zespołu PIP (tierydazyna i karbamazepina). Zastosowanie syntetycznej wazopresyny u tej pacjentki spowodowało retencję wody i dalsze nasilenie zaburzeń wodno-elektrolitowych. Wyklucza to rozpoznanie pierwotnej polidypsji (w takim przypadku wystąpiłaby poprawa stanu pacjentki) jak i rozpoznanie moczówki pochodzenia nerkowego (wtedy nie byłoby efektu antydiuretycznego). Prawdopodobnie przyczyną zespołu PIP u tej pacjentki było stosowanie karbamazepiny i okskarbazepiny, gdyż stosowanie innych stabilizatorów nastroju powodowało poprawę w zakresie ww. zespołu.

Piśmiennictwo

1. Assouly-Besse F., Seletti B., Lamarque I.: Polydipsia, intermittent hyponatremia and psychoses syndrome: a diagnosis and therapeutic management of a case: *Ann Med Psychol* 1996 Jun; 154 (4), 259–63.
2. Chojnowska A: Schizofrenia i zespół psychoza-hiponatremia-polidypsja (PIP syndrome), opis przypadku: *Farm w Psych i Neurol* 1997, 3, 49–61.
3. Goldman MB: A rational approach to disorders of water balance in psychiatric patients. *Hosp.comm.Psychiatr.* 1991, 42, 5, 488–494.
4. Herranz JL, Argumosa A.: Characteristic and indications of oxcarbazepine: *Rev. neurol* 2002 Sept, 35 Suppl. 1, S101–9.
5. Illowsky B.P., Kirsh D.G.: Polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients *Am. J. Psychiatry*, 1988, June, 145, 675–683.
6. de Leon J., Verghese Ch., Tracy J.I. et al: Polydipsia Inwater intoxication in psychiatric patients: a review of the epidemiological literature: *Biol. Psychiatry*, 1994, 35, 408–419.
7. Riggs A.T., Dysken M.W., Kim S.W., Opsahl J.A.: A review of disorders of water homeostasis in psychiatric patients. *psychosomatics*, 1991, 32, 133–148.
8. Sachedo RC, Wasserstein A: Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling *ann Neurol* 2002 May, 51 (5), 613–20.
9. Schmidt D, Elger CE: How is oxcarbazepine different from carbamazepine? *Nervenarzt* 2004 Feb, 75 (2), 153–60.
10. Schmidt D, Elger CE: What is the evidence, that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs: *Epilepsy Behav.* 2004 Oct., 5 (5), 627–35.
11. Spears NM, Leadbetter RA, Shetty MS Jr.: Clozapine treatment in polydipsia and intermittent hyponatremia: *J Clin Psychiatry* 1996 Mar, 57 (3), 123–8.
12. Trileptal – monografia leku, nowy lek przeciwpadaczkowy pierwszego rzutu.
13. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S.: Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review.: *Epilepsia*.1994 Jan-Feb, 35, (1), 181–8.
14. Vieweg WV, Dawid JJ, Rowe WT, Peach MJ, Veldhuis JD, KAISER DL, Spradlin WW: Psychogenic polydipsia and water intoxication-concepts that have failed. *Biol. Psychiatry* 1985, Dec, 20 (12), 1308–20.