

Escitalopram 引起抗利尿激素不適當分泌症候群

案例報告

劉亭君 陳宏毅

一、前言

低血鈉(生化檢查值 $<133\text{meq/L}$)為病人臨床上常見的症狀,依病人體液容積狀態區分為三大類:低容積性、等容積性、和高容積性。造成的原因包含:飲食中鈉鹽攝取不足、疾病(嘔吐、腹瀉、腎臟病、鬱血性心臟衰竭、甲狀腺或腎上腺功能低下)及藥物等。其中可能引起的低血鈉的藥物很多(如附表一),但在診斷上卻常常容易被忽略。根據藥物性質的不同,造成低血鈉的原因包括藥物引起的鈉水不平衡(例如利尿劑)及藥物引起水分的不平衡(例如部分抗憂鬱、抗癲癇或化學治療藥物)。

藥物引起的水分不平衡可能會增加下視丘分泌抗利尿激素(ADH)的量,或加強 ADH 的作用,而使水分由腎臟再吸收增加過多,因而稀釋血中的鈉而造成低血鈉症狀,亦可稱為抗利尿激素不適當分泌症候群 (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)。SIADH 屬於正常容積性低血鈉,尿液過度濃縮。

此次我們所要探討的病人,為併用利尿劑及抗憂鬱藥物所引起的低血鈉。

二、案例報告

病患為 65 歲女性,有糖尿病、高血壓、躁鬱症及尿滯留病史。平常固定在新竹某區域醫院門診。病患使用下列藥物治療: Amlodipine (Norvasc) 1# QD, Glimepiride (Amaryl) 1/2#QD, Losartan+ Hydrochlorothiazide (Hyzaar) 1# QD, Levodopa + benserazide (Madopar 250) 1/4 # TID, Bethanechol (Wecoli) 1# TID, Terazosin (Hytrin) 1/2 # HS。最近兩個星期病患搬到台北與家人同住,並且在本院精神科就診(99 年 3 月 10 日),服用藥物 Escitalopram (Lexapro) 2# HS, Quetiapine (Seroquel) 1/4# HS, Trazodone (Mesyrel) 1/2# hs 治療。最近一星期開始覺得沒力氣,這兩天亦出現昏睡、沒有食慾的情形,昨天開始意識不清且連話都說不清楚,於是至本院急診就診。3/23 入院時,意識: E4V4M5, 血壓: 159/60, 血液生化檢查值:

Na 105 meq/L、K 3.0 meq/L、Osmolarity 221 mOsm/kg、Uric acid 2.3 mg/dL、TSH 1.69 uIU/mL、T3 0.7 ng/mL、T4 Free 1.53 ng/dL、Glucose 148 mg/dL, 尿液檢查: Na 14 meq/L、Osmolarity 289 mOsm/kg。同時伴有肚子脹脹情形,因此住院作進一步檢查治療。

入院後,排除頭部外傷、腦瘤、肺部疾病、甲狀腺功能低下及腎上腺疾病等其他因素後,懷疑為藥物引起的低血鈉,因此停用 Hyzaar 及精神科藥物,同時在補充 3% NaCl 及 KCl 後病患意識逐漸改善。住院期間,病患曾再次使用精神科藥物(Escitalopram 劑量減半),但出現昏昏欲睡的情形,因此中斷精神科藥物治療。停藥後病患情況逐漸穩定,於是辦理出院由門診追蹤。(住院期間檢驗數值如表二)

(表一)各種藥物引起低血鈉的原因

Table 1. Principal Causes and Underlying Mechanisms of Drug-Induced Hyponatremia

Drugs affecting sodium and water homeostasis
Diuretics
Thiazides ⁸⁻¹⁸
Indapamide ¹⁹
Amiloride
Loop diuretics ^{8,14}
Drugs affecting water homeostasis
Increased hypothalamic production of ADH
Antidepressants
Tricyclic antidepressants (amitryptiline, protriptyline, desipramine) ²⁰
Selective serotonin reuptake inhibitors ²¹⁻²⁵
Monoamine oxidase inhibitors ²⁶
Antipsychotic drugs
Phenothiazines (thioridazine, trifluoperazine) ^{27,28}
Butyrophenones (haloperidol) ²⁹
Antiepileptic drugs
Carbamazepine, ³⁰⁻³⁵ oxcarbazepine, ^{33,36,37} sodium valproate ³⁸
Anticancer agents
Vinca alkaloids (vincristine, vinblastine) ³⁹⁻⁴²
Platinum compounds (cisplatin, carboplatin) ⁴²⁻⁴⁴
Alkylating agents (intravenous cyclophosphamide, ⁴⁵⁻⁴⁷ melphalan, ⁴⁸ ifosfamide ⁴⁹)
Miscellaneous (methotrexate, interferon α and γ , levamisole, pentostatin, monoclonal antibodies) ^{42,50}
Opiates ⁵¹
Potentiation of ADH effect
Antiepileptic drugs
Carbamazepine, ³⁰⁻³³ lamotrigine ⁵²
Antidiabetic drugs
Chlorpropamide, ⁵³⁻⁵⁵ tolbutamide ⁵⁶
Anticancer agents
Alkylating agents (intravenous cyclophosphamide) ⁴⁶
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs ⁵⁷⁻⁶⁰
Reset osmostat
Antidepressants
Venlafaxine ⁶¹
Antiepileptic drugs
Carbamazepine ³³

Abbreviation: ADH, antidiuretic hormone.

表二 住院期間血液生化檢驗數值

	3/23	3/24	3/24	3/24	3/24	3/26	3/27	3/31
Na	105	107	112	117	122	130	131	131
K	3	2.8	2.9	3	2.9	3.2	3.6	3.7
BUN	15						18	10
SrCr	0.6						0.5	0.4
Osmo	221							
ALT		119						
AST	60							

尿液檢查：Na 14 meq/L、Osmolarity 289 mOsm/kg。

三、討論

抗利尿激素不適當分泌症候群 (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH) 是血量正常性低血鈉症 (Normovolemic hyponatremia) 常見的原因之一。抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH) 為腦下垂體所分泌的一種激素，其主要功能在維持體液滲透壓與控制體內水分的恆定。當 ADH 分泌過多時，腎臟對水分再吸收增加，但電解質仍正常由尿液排出，使得體內水分增加但鈉濃度減少，形成稀釋性低血鈉。臨床症狀通常依其血中鈉離子濃度差異會有不同的表現，輕度 (Na 130-135 mEq/L) 可能沒有症狀或出現噁心及倦怠感；中度 (Na 120-130 mEq/L) 可能出現頭痛、嗜睡及遲鈍；若 Na < 120 mEq/L 時，可能會出現痙攣、意識不清、昏迷、永久性的腦部傷害，甚至死亡。

臨床上 SIADH 不易診斷，當病人血中鈉離子低於正常血中濃度 135 mEq/L 時，必須先排除因血糖或膽固醇太高所引起的假性低血鈉，同時必須確定病人無腦下垂體、腎上腺或甲狀腺等相關疾病。典型的 SIADH 的特徵有：①低滲透性低血鈉，呈現血漿滲透壓降低 (< 275 mOsm/kg)。②尿液滲透壓不正常上升 (>100 mOsm/kg，甚至 > 300 mOsm/kg)，尿液被不適當的濃縮，且通常尿液滲透壓會大於血液滲透壓。③尿中鈉離子濃度 > 40 mEq/L；但若患者併用利尿劑或是鈉攝取較少，則尿中鈉離子濃度仍會偏低 (< 20 mEq/L)。④同時亦可能伴隨血中尿酸濃度及 BUN 降低的情形。

造成 SIADH 病因很多，如惡性疾病造成 ADH 大量製造、中樞性疾病、肺部疾病、甲狀腺或腎上腺機能低下及藥物誘發等。其中可能引起的藥物有抗憂鬱藥物如 SSRI、TCA、MAOI，抗精神病藥物如 Haloperidol，抗癲癇藥物如 Carbamazepine，抗癌藥物如 Vincristine、Cisplatin 及 Amiodarone 等，尤其

65 歲以上的老年人使用上述藥物更容易發生。本案例所服用的 Escitalopram 為 SSRI 類的抗鬱劑，選擇性抑制 serotonin(5-HT) 的再吸收，臨床上常用於憂鬱症、恐慌症及泛焦慮症的治療。常見的副作用包含有：噁心、頭痛、想睡、射精障礙或失眠等，過去使用經驗上，其發生 SIADH 的機率約為 0.7~32%，主要機轉可能是由於藥物造成抗利尿激素分泌不平衡所引起，通常在停藥後可恢復。但部分族群使用此藥可能提高低血鈉發生的機會 (如老人、肝硬化或併用會造成低血鈉藥物的患者)。服用 SSRI 類藥物的患者，發生 SIADH 通常在開始用藥後的前幾週，而當症狀發生後應立即停用藥物，並給予鈉離子的補充，約在兩週內血中鈉離子濃度可恢復正常。

對於 SIADH 引起的低血鈉其治療目標首要在提高患者血中鈉離子濃度，之後再針對其疾病給予治療，包含限制病人水分的攝取 (<800 mL/day)、鈉離子的補充，若上述方法皆無效時才考慮給予 Demeclocycline (600-1200 mg/day)，可以抑制 ADH 在腎臟的作用，加速水分的排泄，其他較少用的如 Lithium 可抑制 ADH 在腎小管的作用及 vasopressin receptor antagonists 類 (如口服的 Tolvaptan、Satavatan、Lixivaptan 及注射劑型 Conivaptan)。藥物治療通常需使用 1~2 星期左右才能看見效果，且伴隨著許多副作用，使用上必須更為謹慎。

這類患者若無出現明顯症狀時，可先採取限水的方式治療，但若情形嚴重或伴隨有低血鈉的症狀 (如意識改變)，則可給予 3% NaCl 輸注補充。為了避免細胞外液因輸注高張溶液而增加，亦可視情形給予 loop 類利尿劑，加速水分的排出。但鈉離子的補充須以小於 1 mEq/L/hr 的速度為原則，且一天內增加幅度不可超過 10-12 mEq/L，否則矯正速度如果過

快，可能導致永久性的神經傷害，滲透壓去髓鞘症候群（osmotic demyelination syndrome），

造成麻痺、無力甚至影響整個感覺神經。

四、結論

低血鈉症為常見的電解質不平衡，SIADH 則約佔 30%，其中藥物可能引起 SIADH 的種類很多，尤其對於平常就已在使

用 Thiazide 類利尿劑治療的老年患者，如果同時又使用會造成低血鈉的藥物，則可能提高低血鈉的風險性。以本例患者而言，其年齡約 65 歲，平常就已使用 Hyzaar（含 Hydrochlorothiazide）控制血壓，後來精神科又用 Escitalopram (SSRI) 來改善其情緒及睡眠問題，雖然診斷上與典型的 SIADH 略有差異，

但在排除其他因素後，推測可能與此兩種藥物併服而提高低血鈉的發生機會。對於此類高危險群的病患，若再加入表一所列藥物時，能從低劑量開始使用，則可能可以減少發生低血鈉的風險。尤其對於年長的患者，本來腦神經就較容易受到傷害，即使是輕微的低血鈉都可能引起失神或步伐不穩，嚴重甚至昏迷或永久性的腦部傷害，因此在藥物的投予及劑量的調整上應更加小心謹慎。

References

1. Uptodate：Overview of the treatment of hyponatremia.
2. Uptodate：Treatment of hyponatremia: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and reset osmostat
3. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 52, No 1 (July), 144 2008: pp 144-153, A Review of Drug-Induced Hyponatremia
4. *Drug Saf* 2010; 33 (2), Antipsychotic-Induced Hyponatraemia
5. 台灣老誌 Vol.4 No.3, 老年人抗利尿素分泌異常
6. 華盛頓內科學手冊