

# Ťažká hyponatrémia po liečbe terlipresínom u pacientky s chirurgicky neošetriteľným krvácaním do gastrointestinálneho systému

MUDr. Martin Vojtko<sup>1</sup>, MUDr. Marek Smolár, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Ivana Daňová, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Ľubomír Strelka, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Edward Huľo, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Anton Mikolajčík, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Roman Kyčina<sup>1</sup>, MUDr. Kamil Zeleňák, PhD.<sup>2</sup>, prof. MUDr. Ľudovít Laca, PhD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chirurgická klinika a transplantačné centrum JLF UK a UNM, Martin

<sup>2</sup>Rádiologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Autori prezentujú kazuistiku 46-ročnej pacientky. V osobnej anamnéze bola 2 dni po narodení operovaná pre Laddov syndróm, následne reoperovaná pre restenózu. Pacientka mala vrodené cievne malformácie gastrointestinálneho traktu (GIT) a počas života bola opakovane hospitalizovaná pre recidivujúce krvácanie do GIT, a zároveň došlo k vzniku ťažkej portálnej hypertenzie. V roku 2012 bola prijatá na našu kliniku pre opakované krvácanie do GIT, ktoré bolo chirurgicky neošetriteľné, preto bola pacientka liečená konzervatívne. Počas podávania terlipresínu došlo k prudkému poklesu natrémie s následnou poruchou vedomia s CT verifikovaným edémom mozgu. Následný manažment zahŕňal vysadenie terlipresínu, pomalú korekciu natrémie, embolizáciu artérie lienalis, hemosubstitúciu a podávanie rekombinantného faktora VIIa. Uvedenou liečbou došlo k zastaveniu krvácania a k úprave stavu vedomia, avšak pretrváva mierna forma organického psychosyndrómu.

**Kľúčové slová:** krvácanie do gastrointestinálneho systému, terlipresín, hyponatrémia.

## Severe hyponatremia after terlipressin treatment in the patient with surgically untreatable bleeding into gastrointestinal system

The authors present the case report of a 46 year old woman. In personal history, she was operated for congenital duodenal stenosis at the age 2 days, later reoperated due to restenosis. The patient had congenital vascular malformations of gastrointestinal tract (GIT) and was recurrently hospitalized for recidivous bleeding into GIT with concurrent development of portal hypertension. In 2012 she was admitted to our department because of relapsing bleeding into GIT which was imposible surgically treated so the patient was treated conservatively. In the course of terlipressin use, sharp decline of natremia developed with subsequent altered consciousness with CT verified brain edema. Further management included discontinuation of terlipressin, slow correction of hyponatremia, embolization of arteria lienalis, hemosubstitution and recombinant factor VIIa. This treatment led to stop bleeding and improvement of state of consciousness however mild form of organic psychosyndrome persists.

**Key words:** gastrointestinal bleeding, terlipressin, hyponatremia.

Slov. chir., 2014; roč. 11(4): 151–153

### Úvod

Terlipresín (N-triglycyl-8-lyzín-vazopresín), syntetický analóg vazopresínu – antiuretického hormónu, vďaka výraznému vazokonstriktórnemu účinku vedie k poklesu prietoku krvi v splanchnickej oblasti, preto je používaný pri liečbe krvácania do tráviaceho systému pri portálnej hypertenzii. Od jeho zavedenia do praxe v šesťdesiatych rokoch minulého storočia si našiel široké uplatnenie v chirurgii, internej a intenzívnej medicíne a tiež v gynekológii a urológii pri manažmente krvácania do urogenitálneho systému. O jeho možnom vplyve na rovnováhu vnútorného prostredia a rozvoja klinicky závažnej hyponatrémie sa len málo diskutuje, v literatúre sa skôr sporadicky vyskytujú kazuistiky, ktoré opisujú spomenuté nežiaduce účinky. Účinná bezpečná dávka terlipresínu je 1 mg/4 hod. i. v., po období piatich dní, v špecifických prípá-

doch (hepatorenálny syndróm, pokračovanie krvácania do tráviaceho systému) je predĺžená dávkovacia schéma 7 – 10 dní (1). Vyššia dávka zvyšuje riziko vážnych nežiaducich účinkov a môže viesť k intestinálnej ischemii, hypertenzii, kardiovaskulárnym komplikáciám alebo k dysbalancii vodného a minerálového metabolizmu. Biodegradácia terlipresínu prebieha v pečeni, obličkách a tiež v ostatných tkanivách s eliminačným polčasom asi 40 minút.

Autori prezentujú kazuistiku pacientky, u ktorej sa vyvinula závažná hyponatrémia v priebehu liečby terlipresínom pre chirurgicky neošetriteľné krvácanie do gastrointestinálneho traktu (GIT).

### Kazuistika

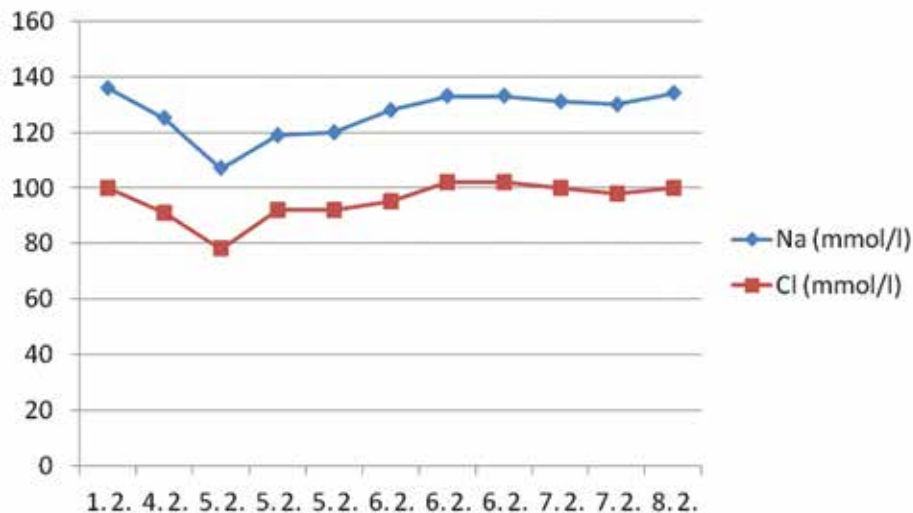
Na našu kliniku bola prijatá 46-ročná pacientka s jednoduchou anamnézou pocitu slabosti a s údajom dvakrát melenickej stolice. Rodinná

anamnéza pacientky bola bez pozoruhodností, v osobnej anamnéze bola 2 dni po narodení operovaná pre Laddov syndróm, následne reoperovaná pre restenózu duodena, pričom bola nájdená trombóza v. mesenterica superior s varikózne dilatovanými vénami a otvorenými portosystémovými spojkami. Od dvoch rokov mávala opakovane melény, v detstve bola trikrát reoperovaná pre krvácanie do GIT, avšak zdroj krvácania sa nepodarilo identifikovať. Vo veku 13 rokov podstúpila angiografické vyšetrenie, ktorým tiež nebol zistený zdroj krvácania. Pacientke sa postupne rozvíjala portálna hypertenzia a aj v dospelosti bola opakovane hospitalizovaná pre krvácanie do GIT, ktoré bolo vždy zvládnuté konzervatívne. Presný zdroj krvácania nebol nikdy diagnostikovaný, pričom boli vyčerpané všetky diagnostické modality. Pri endoskopickom vyšetrení boli verifikované varixy žalúdka a duodena,

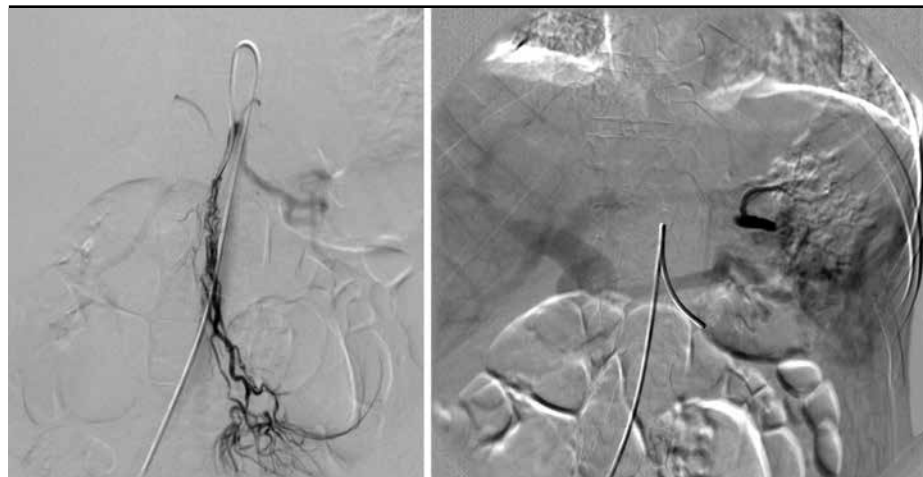
v roku 2008 bol kapslovou endoskopiou nájdený drobný ulcus v proximálnom jejunu a polypoidný reliéf (v. s. varixy, eventuálne hemangióm). Na CT vyšetrení v roku 2008 bol nález hypoplázie a. mesenterica superior a v. mesenterica superior s úplne sfibrotizovaným lumenom, s varikózne dilatovanými vénami a otvorenými portosystémovými spojkami. V deň prijatia (31. 1. 2012) bolo realizované gastrofibroskopické vyšetrenie bez nálezu krvácania do D2, vizualizované varikozity v žalúdku a duodene. Vo vstupných vyšetreniach bola koncentrácia hemoglobínu 57 g/l, glykémia 9,8 mmol/l, ostatné základné hematologické a biochemické parametre boli v norme (natrium 136 mmol/l, kalium 3,6 mmol/l, kalcium 1,95 mmol/l, chloridy 107 mmol/l, kreatinín 57 mmol/l, Quick 90 %). Pacientke bola začatá štandardná hemosubstitučná a hemostyptická liečba vrátane terlipresínu intravenózne v dávke 1 mg/6 hod., na ktorej bola prechodne stabilizovaná. Piaty hospitalizačný deň (4. 2. 2012) však došlo k recidíve masívneho krvácania, pokračovalo sa v konzervatívnej liečbe a v hemosubstitúcii. 5. 2. 2012 nastala zmena stavu vedomia, pacientka bola náhle komatózna s Glasgow coma scale (GCS) 6 a súčasne jej vystúpila telesná teplota do 40 °C. V laboratórnych vyšetreniach bola ťažká anémia a rozvrat vnútorného prostredia s koncentráciou sérového nátria 107 mmol/l, chloridov 78 mmol/l a s osmolalitou 226 mOsm/l. CT vyšetrením bol verifikovaný difúzny edém mozgu. Podľa konzultácie s interným lekárom bol terlipresín postupne vysadený za súčasnej pomalej substitúcie mineralogramu (obrázok 1) a prísnej bilancie tekutín.

8. 2. 2012 nastalo opäť masívne krvácanie, bolo realizované angiografické vyšetrenie bez nálezu zdroja krvácania a embolizácia a. lienalis (obrázok 2). Pri angiografii bol nasondovaný len rudiment a. mesenterica superior (plnil sa len malý segment z jej povodia) a v. mesenterica superior sa nezobrazila. Po embolizácii krvácanie ďalej nepokračovalo. V ďalšom priebehu bola pacientka somnolentná, bradypsychická, odpovedala na otázky, bez známok lateralizácie. Od 1. 3. 2012 sa neurologický nález zlepšoval, pacientka sledovala okolie, jednoslovné odpovedala na jednoduché otázky, postupne dokázala vykonať jednoduché úkony a v súčasnosti pretrvávajú mierna forma organického psychosyndrómu. Pacientka je bez krvácania do GIT, celková dĺžka hospitalizácie bola 38 dní, počas ktorej sa použilo 77 transfúzijských jednotiek resuspendovaného erytrocytárneho koncentráту, 42 jednotiek čerstvej mrazenej plazmy a 25 mg rekombinantného faktora VII.

**Obrázok 1.** Postupná úprava mineralogramu



**Obrázok 2.** Angiografické vyšetrenie a embolizácia a. lienalis



## Diskusia

Napriek nepopierateľnému benefitu z liečby terlipresínom je nutné uvedomiť si jeho významný vplyv na metabolizmus sodíka a vody a jeho možné antidiuretické pôsobenie, o čom informujú niektoré nedávno publikované kazuistiky (2, 3). O presnom mechanizme pôsobenia sa stále diskutuje a otvorená zostáva aj otázka, prečo dochádza k rozvoju klinicky závažnej hyponatrémie len u niektorých pacientov.

Českí autori v kazuistikách troch pacientov pozorovali na začiatku liečby terlipresínom zvýšené odpady sodíka, vyrovnanú vodnú bilanciu a postupný rozvoj hyponatrémie, ktorá dosiahla maximum 4. – 7. deň podávania terlipresínu. Hyponatrémia bola klinicky symptomatická s amentne delirantným stavom (možná zámena za delirium tremens!) a somnolenciou. Ukončenie liečby terlipresínom viedlo k markantnému nárastu diurézy (cca 8 l/24 hod.), nárastu odpadu bezsolútovej vody a významnému nárastu natrémie, čo imponovalo ako ukončenie antidiuretického pôsobenia. U jedného z troch pacientov došlo k rozvoju vigilnej kómy násled-

kom pontínnej myelinolýzy. Títo autori podľa svojich klinických pozorovaní predpokladajú, že k minerálovému rozvratu pri liečbe terlipresínom došlo u pacientov s dobrou funkčnou kapacitou pečene, bez hypoalbuminémie, bez edémov a bez ascitu. U pacientov s ascitom a edémami môže dôjsť k sekvestracii nadbytočných tekutín v treťom priestore, ktorý môže slúžiť ako nárazníkový systém pre nadbytočnú vodu pri antidiuretickom pôsobení terlipresínu bez zmien sérového mineralogramu a osmolality. Po ukončení antidiuretického pôsobenia nedôjde k rýchlej mobilizácii vody a k zmenám sérových koncentrácií minerálov. Na druhej strane, pacientom bez hypoalbuminémie, bez edémov a ascitu, s dobrou funkciou pečene nedochádza k úniku bezsolútovej vody do tretieho priestoru. Antidiuretické pôsobenie terlipresínu vedie k zvýšeniu efektívneho cirkulujúceho objemu (po zastavení krvácania), následne k dilatácii predsiení srdca a k stimulácii buniek produkujúcich nátriuretický peptid. Jeho účinkom, ktorý sa dostaví v priebehu niekoľkých hodín, je zvýšené vylučovanie sodíka, zvýšenie diurézy a strata

**Tabuľka 1.** Lokalizácia a funkcia vazopresínových receptorov

Receptor	Lokalizácia	Funkcia
V <sub>1</sub> (V <sub>1A</sub> )	Hladká svalovina ciev, trombocyty, hepatocyty, myometrium	Vazokonstrikcia, hypertrofia myokardu, agregácia trombocytov, glykogenolýza, kontrakcia matrice
V <sub>2</sub>	Bazolaterálna membrána zberného kanálika obličiek, endotel ciev, hladká svalovina ciev	Inzercia aquaporínu 2 do apikálnej membrány zberných kanálikov, zvýšenie expresie a syntézy aquaporínu 2, uvoľnenie von Willebrandovho faktora a faktora VIII, vazodilatácia
V <sub>3</sub> (V <sub>1B</sub> )	Adenohypofýza	Uvoľnenie ACTH, prolaktínu, endorfínov

zadržanej tekutiny. Vzniknutá hyponatrémia je výsledkom dilúcie a tiež zvýšených strát sodíka močom (4).

Španielski autori analyzovali vplyv terlipresínu na sérovú koncentráciu sodíka u 58 pacientov so závažným krvácaním pri portálnej hypertenzii. U 36 % pacientov došlo k poklesu natrémie o viac ako 10 mmol/l. Podľa štatistickej analýzy boli vznikom hyponatrémie najviac ohrození pacienti, ktorí mali nízke skóre Modelu pre konečné štádium ochorenia pečene (Model for End-Stage Liver Disease) a pacienti s normálnou alebo takmer normálnou vstupnou hodnotou natrémie. Traja pacienti mali následkom hyponatrémie vyvinuté neurologické príznaky (5).

Terlipresín sa využíva v liečbe krvávacích stavov pre jeho silný agonistický účinok na vazopresínové V<sub>1</sub> receptory. Okrem toho však môže parciálne pôsobiť aj na V<sub>2</sub> receptory v zbernom kanáliku obličiek (tabuľka 1), čím vedie k zadržaniu bezsolútovej vody a následne k hyponatrémii (6). V USA a Indii sú už schválené a používané liečivá – selektívne antagonisti vazopresínových receptorov V<sub>2</sub> (tolvaptan), ktoré sú indikované pri liečbe hyponatrémie pri syndróme neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH), pri srdcovom zlyhaní, avšak

ich použitie má byť prísne zvažované pacientom s cirhózou pečene, keďže môžu potencovať ďalšie poškodenie pečene, až viesť k hepatálnemu zlyhaniu.

Jednou z liečebných možností zastavenia krvácania z GIT pri portálnej hypertenzii je splektómia alebo embolizácia artérie lienalis (7), čím dôjde k zastaveniu prítoku krvi z vena lienalis a následne k poklesu prítoku krvi v portálnom riečisku. Keďže medzi nežiaduce účinky splektómie patrí trombocytóza, zvýšené riziko infekcií a sepsy, embolizácia a. lienalis sa vďaka nižšej pozákrkovej mortalite a morbidite zdá byť vhodnejšia najmä u rizikových a hemodynamicky nestabilných pacientov (8). Reziiduálna slezina spĺňa základné imunologické funkcie, čo postačuje na prevenciu septických stavov. Aj v našej kazuistike môžeme poukázať na benefit tejto metódy pri manažmente chirurgicky neošetriteľného krvácania z GIT pri portálnej hypertenzii.

## Záver

Pri liečbe krvávacích stavov terlipresínom je nutné myslieť na jeho prípadné závažné nežiaduce účinky na minerálový a vodný metabolizmus. Vývoj klinicky symptomatickej hyponatrémie

je možný 4. – 7. deň pri liečbe terlipresínom, preto je nutné pravidelne sledovať bilanciáciu tekutín, mineralogram a osmolalitu séra. Pri objavení sa neurologickej symptomatiky v priebehu liečby je nutné v rámci diferenciálnej diagnostiky myslieť aj na zmeny sérových koncentrácií nátría.

## Literatúra

1. Krag AA, Moller S. Safety of Terlipressin for Hepatorenal Syndrome. In: *Gerbes AL. Ascites, Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome: Progress in Treatment*. Vol. 28. Basel, New York: Karger; 2011: 178–188.
2. Wang YK, Hwang DY, Wang SS, Hwang SJ, Chen LT, Kuo MC. Terlipressin-induced hyponatremic encephalopathy in a noncirrhotic patient. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013;29(12):691–4.
3. Poulsen A, Krag A. Severe hyponatraemia to terlipressin treatment. *Ugeskr Laeger*. 2013;175(39):2250–2251.
4. Dastych M, Šenkyřík M, Kroupa R, Husová L, Lata J. Těžká hyponatrémie v souvislosti s podáváním terlipresinu v léčbě krvácení při portální hypertenzi. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2007;61(4):221–225.
5. Sola E, Guevara M, Martin-Llahi M, et al. Hyponatremia in patients treated with terlipressin for severe gastrointestinal bleeding due to portal hypertension. *Hepatology*. 2010;52(5):1783–90.
6. Krag A, Moller S, Bendtsen F. Hyponatremia in patients treated with terlipressin: mechanisms and implications for clinical practice. *Hepatology*. 2011;53(1):368–9.
7. Petermann A, Chabrot P, Cassagnes L, et al. Hypersplenism due to portal hypertension: retrospective evaluation of 17 patients treated by splenic embolization. *Diagn Interv Imaging*. 2012;93(1):30–6.
8. Ou HY, Huang TL, Chen TY, et al. Emergency splenic arterial embolization for massive variceal bleeding in liver recipient with left-sided portal hypertension. *Liver Transpl*. 2005;11(9):1136–9.

## MUDr. Martin Vojtko

Chirurgická klinika a transplantáčné centrum JLF UK a UNM  
Kollárova 2, 036 01 Martin  
mudrmartinvojtko@gmail.com