



## Η ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ ΩΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Δρ Αντωνάτος Σπύρος

**Εισαγωγή :** Εάν κάτι με ώθησε να αναφερθώ με αυτό το μικρό κείμενο περί υπονατριάιμιας, είναι η συχνότητα με την οποία μας καλούν οι συνάδελφοι παθολόγοι στο νοσοκομείο για να αποφανθούμε κατά πόσο είναι δυνατή η επαγωγή της από τη χορήγηση των αντικαταθλιπτικών SSRIs/SNRIs κατά κύριο λόγο. Η συχνότητα πρέπει να ομολογήσω πως έχει αυξηθεί το τελευταίο χρονικό διάστημα, χωρίς όμως να υπάρχει προφανής λόγος.

### Ορισμός

Ως υπονατριάιμια ορίζεται η ελάττωση της συγκέντρωσης του νατρίου στον ορό ( $\text{Na}^+$ ) κάτω από 135 mEq/L (1mEq/L=1 mmol/L). Υποδηλώνει πλεόνασμα ύδατος σε σχέση με το νάτριο στο διαμέρισμα του εξωκυττάριου υγρού.

Σοβαρή υπονατριάιμια θεωρείται με επίπεδα ( $\text{Na}^+$ ) κάτω από 130 mEq/L.

Οι περισσότερες περιπτώσεις υπονατριάιμιας συνδέονται με φυσιολογικά απρόσφορη έκκριση, αλλά όχι υποχρεωτικά αυξημένη, αργινίνης-βαζοπρεσίνης που οδηγεί σε κατακράτηση ύδατος και υποτονικότητα στον ορό. Η **αργινίνη-αγγειοπρεσίνη** (Arginine Vasopressin, AVP ή αλλιώς **αντιδιουρητική ορμόνη**) εκκρίνεται από τη νευροϋπόφυση (οπίσθιος λοβός της υπόφυσης) και θεωρείται ο κύριος ρυθμιστής του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών · παράλληλα με την έκκριση του ύδατος από τους νεφρούς και τη δίψα, ελέγχει την ωσμωγραμμομοριακότητα κατά βάρος του ορού και το ( $\text{Na}^+$ ) του ορού.

Σοβαρές συνέπειες, που περιλαμβάνουν νευρολογική σημειολογία και μπορεί να οδηγήσουν και στο θάνατο, είναι δυνατό να προκύψουν με τη δυσρύθμιση του όγκου του εγκεφάλου που προκαλείται από την υπονατριάιμια με οξεία έναρξη (αναπτύσσεται μέσα σε λιγότερο από 48 ώρες ) ή από υπερβολικά γρήγορη διόρθωση του νατρίου ορού.

## Επιδημιολογία

- Παρατηρείται στο 3-5% των νοσηλευόμενων ασθενών
- Στα 2/3 από αυτούς εγκαθίσταται μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και θεωρείται ιατρογενής
- Είναι συχνότερη στους ηλικιωμένους και τους μετεγχειρητικούς ασθενείς.
- Οι ψυχιατρικές διαταραχές είναι μεταξύ των κλινικών παθήσεων που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο υπονατριαιμίας.

## Παράγοντες κινδύνου για υπονατριαιμία στους Ψυχιατρικούς ασθενείς

Οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υπονατριαιμίας στους ψυχιατρικούς ασθενείς σχετίζονται με τις καταστάσεις που αυξάνουν την κατανάλωση ύδατος. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται οι παραληρηματικές καταστάσεις, η ιδεοψυχαναγκαστική συμπεριφορά καθώς και η ξηροστομία που συνδέεται με τις αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες πολλών ψυχοτρόπων φαρμάκων. Ως συνέπεια της καταναγκαστικής συμπεριφοράς πόσης, οι ασθενείς με διαταραχή κατάχρησης αλκοόλ ή διαταραχή πρόσληψης τροφής μπορεί να χρησιμοποιούν νερό για επιτύχουν ψευδοκορεσμό που οδηγεί σε υπονατριαιμία από αραίωση. Οι ασθενείς με ανορεξία είναι επίσης δυνατό να εμφανίζουν υπονατριαιμία μετά από απόπειρες κρυφής φόρτισης με νερό για επιτύχουν το βάρος-στόχο που προσδιορίζεται στο συμβόλαιο θεραπείας τους.

Ο κίνδυνος υπονατριαιμίας αυξάνεται με τη χρήση πολλών τύπων ψυχοτρόπων φαρμάκων που συνδέονται με το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (ISADH, Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone). Το σύνδρομο αυτό παρατηρήθηκε αρχικά σε ασθενείς που λάμβαναν τυπικά αντιψυχωτικά φάρμακα, ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή συνδυασμό τους. Στη συνέχεια το ISADH παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν άτυπα αντιψυχωτικά φάρμακα, μη εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs - σιταλοπράμη, φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, παροξετίνη, σετραλίνη) εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs - βενλαφαξίνη, εσιταλοπράμη] αλλά και αντιεπιληπτικά φάρμακα (καρβαμαζεπίνη και οξυκαρβαζεπίνη).

Η επίπτωση της υπονατριαιμίας που προκαλείται από τους SSRIs ποικίλλει ευρέως, κυμαινόμενη από 0,5% έως 32%, ενώ ο υψηλότερος κίνδυνος παρατηρείται μεταξύ των *ενηλίκων μεγαλύτερης ηλικίας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας.*

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί με τους οποίους προκαλούν το ISADH τα φάρμακα που προαναφέρονται, δεν είναι καλά κατανοητοί. Ενοχοποιούνται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, όπως η ορθοστατική υπόταση, η ναυτία ή ο έμετος, που διεγείρουν τη μη ωσμωτική αποδέσμευση της αργινίνης-βαζοπρεσίνης (AVP). Επίσης εμπλέκεται η διέγερση της αποδέσμευσης της AVP που προκαλείται από την άμεση ενεργοποίηση των σεροτονινεργικών υποδοχέων 5HT<sub>2C</sub> στον υποθάλαμο ή η ενίσχυση της νεφρικής ευαισθησίας στην AVP που μπορεί να συμβαίνει από ορισμένα ψυχοτρόπα φάρμακα, *συμπεριλαμβανομένων και των SSRIs / SNRIs.*

## Συνοπτικά Αίτια Υπονατριαιμίας

1. Ισοογκαιμική
2. Υπερογκαιμική
3. Υποογκαιμική

## 1. Ισοογκαιμική Υπονατριαιμία (φυσιολογικό συνολικό Na<sup>+</sup> ορού)

**A.** Ψυχογενής Πολυδιψία (περιπτώσεις σχιζοφρένειας, ψυχωτικής κατάθλιψης, διπολικής συναισθηματικής ψύχωσης ή συναισθηματικό στρες )

**B.** Αδυναμία αποβολής ελεύθερου ύδατος

- Υποθυρεοειδισμός
- Ανεπάρκεια Γλυκοκορτικοειδών
- Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH): (Na<sup>+</sup> ) ούρων >30 mmol/l, Ωσμωτικότητα ούρων >100-200 mmol/l.

**Αίτια Συνδρόμου Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (ISADH):**

**α) Διαταραχές ΚΝΣ**

Κάταγμα κρανίου  
Υποσκληρίδιο αιμάτωμα  
Υπαραχνοειδής αιμορραγία  
Θρόμβωση εγκεφαλικών αγγείων  
Ατροφία εγκεφάλου  
Οξεία εγκεφαλίτιδα  
Φυματιώδης μηνιγγίτιδα  
Ερυθηματώδης λύκος  
Οξεία διαλείπουσα πορφυρία  
Σύνδρομο Guillain- Barré

**β) Κακοήθη νεοπλασμάτα με αυτόνομη έκλυση AVP**

Μικροκυτταρικό καρκίνος πνεύμονα  
Καρκίνος παγκρέατος  
Λέμφωμα Hodgkin  
Θύμωμα  
Καρκίνος δωδεκαδακτύλου

**γ) Μη κακοήθη νοσήματα πνεύμονα**

Φυματίωση  
Απόστημα πνεύμονα  
Πνευμονία  
Εμπύημα  
ΧΑΠ  
Ινοκυστική νόσος

## δ) Φάρμακα

Χημειοθεραπευτικά (βινκριστίνη, βιμπλαστίνη, κυκλοφωσφαμίδη)  
Αντιεπιληπτικά (Καρβαμαζεπίνη, Οξυκαρβαζεπίνη)  
Ορμόνες (Ωκυτοκίνη)  
Γενική αναισθησία  
Ναρκωτικά (3,4-μεθυλενοδιοξυμεθαμφεταμίνη – Ecstasy, οπιούχα)  
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (δεσιπραμίνη, χλωριμιπραμίνη)  
SSRIs, SNRIs  
Τυπικά αντιψυχωτικά (φαινοθειαζίνες)  
Άτυπα αντιψυχωτικά (αριπιπραζόλη)  
Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη)  
Άλλα φάρμακα (χλωροπροπαμίδη, κλοφιμπράτη)

## ε) Διάφορα αίτια

Νικοτίνη  
Χρήση Μηχανικής αναπνοής (Αερισμός με θετική πίεση)

## 2. Υπερογκαιμική Υπονατρίαμια (αυξημένο συνολικό $\text{Na}^+$ ορού)

- A. Καρδιακή ανεπάρκεια
- B. Νεφρωσικό σύνδρομο
- Γ. Κίρρωση ήπατος
- Δ. Νεφρική ανεπάρκεια

## 3. Υποογκαιμική Υπονατρίαμια (μειωμένο συνολικό $\text{Na}^+$ ορού)

- A. Διάρροια, έμετοι
- B. Διουρητικά
- Γ. Παγκρεατίτιδα

Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει και η Ψευδονατρίαμια στην οποία τόσο η ωσμωτικότητα όσο και η «πραγματική» συγκέντρωση ( $\text{Na}^+$ ) είναι φυσιολογικές. Συμβαίνει σε υπερτριγλυκεριδαιμία, μακροσφαιριναιμία και σε πολλαπλούν μυέλωμα.

## Κλινική εικόνα

Τα προειδοποιητικά συμπτώματα είναι η ναυτία, ο έμετος, η ανορεξία, ο αποπροσανατολισμός, η κεφαλαλγία, η κόπωση, η αδυναμία, η ευερεθιστότητα, ο λήθαργος, η σύγχυση και οι μυικές κράμπες.

( $\text{Na}^+$ ): 125-130 mEq/L (Ναυτία, έμετοι, κεφαλαλγία)

(Na<sup>+</sup>): 115-120 mEq/L (Ανησυχία, διέγερση, επιθετική συμπεριφορά ή αντίθετα απάθεια, λήθαργος, διαταραχές προσανατολισμού, μυϊκές συσπάσεις)

(Na<sup>+</sup>): ≤110 mEq/L (επιπληπτοιδείς σπασμοί, υποτονία και σε βαρύτερες περιπτώσεις κώμα και θάνατος).

Παρότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν εμφανίζουν συμπτώματα μέχρι το (Na<sup>+</sup>) στον ορό να φτάσει να είναι <125 mEq/L, οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από άλλες μεταβλητές, περιλαμβανομένου του ρυθμού μείωσης του (Na<sup>+</sup>) ορού. Εάν η υπονατριαιμία είναι χρόνια ο οργανισμός έχει αντιρροπιστικούς μηχανισμούς με αποτέλεσμα να κυκλοφορούν σχετικά ασυμπτωματικοί ασθενείς με επίπεδα (Na<sup>+</sup>) ορού 110-115 mEq/L (!!!).

Καθώς εξελίσσεται η υπονατριαιμία, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μειωμένη απάντηση στα λεκτικά και τα επώδυνα ερεθίσματα και αλλόκοτη συμπεριφορά ή ακουστικές ή οπτικές ψευδαισθήσεις. Οι ψευδαισθήσεις που συνοδεύονται από ψυχοκινητική διέγερση ή κατάθλιψη – και μοιάζουν με παραληρηματική μανία ή κατατονία, αντίστοιχα – είναι δυνατό να μιμηθούν τις εκδηλώσεις πρωτοπαθών ψυχιατρικών συμπτωμάτων. Η εξέλιξη του εγκεφαλικού οιδήματος είναι δυνατό να καταλήξει σε επιληπτικές κρίσεις, σχηματισμό κήλης στον εγκέφαλο πάνω από το σκηνίδιο και αναπνευστική παύση λόγω συμπίεσης του εγκεφαλικού στελέχους.

Οι ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία είναι δυνατό να εμφανίζουν μειωμένη νοητική λειτουργία, χαρακτηριζόμενη από ελλείμματα της προσοχής, της μάθησης, της μνήμης και της εκτελεστικής λειτουργίας, που είναι κοινά σε πολλές ψυχιατρικές διαταραχές. Επιπρόσθετα, το άγχος και η κατάθλιψη με μειωμένη νοητική απόδοση είναι δυνατό να συνδέονται με υπονατριαιμία η οποία προκαλείται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες πολλών ψυχοτρόπων, υπνωτικών και αγχολυτικών. Τα αντιψυχωτικά είναι επίσης δυνατό να μειώσουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης υπονατριαιμίας.

Απαιτείται προσεκτική παρατήρηση για να εμπιστευτεί η αναγνώριση της υπονατριαιμίας σε όλο το φάσμα των ψυχιατρικών διαταραχών. Για παράδειγμα, η ψυχογενής πολυδιψία μπορεί να υποδηλώνεται από την έμμονη ενασχόληση του ασθενούς με το να πίνει και άλλες σχετιζόμενες με τα υγρά συμπεριφορές. Η καταναγκαστική κατανάλωση νερού αργά το απόγευμα και το βράδυ μπορεί να μειώνει τη νοητική κατάσταση και να επιδεινώνει ακόμα περισσότερο τα ψυχιατρικά συμπτώματα. Η ακράτεια ούρων, περιλαμβανομένης της ενούρησης, είναι πιθανό σημείο υποκείμενης πολυδιψίας.

## Διάγνωση

Βασικό στοιχείο να διευκρινιστεί εάν ο ασθενής είναι υπογκαιμικός, υπερογκαιμικός ή ισογκαιμικός.

Πολύ σημαντικό είναι το ιστορικό και η φυσική εξέταση του ασθενή, π.χ. ιστορικό διαρροιών, εμέτων, χρήση διουρητικών ή παρουσία ορθοστατικής υπότασης και μείωση σπαργής δέρματος, που αποτελούν στοιχεία υπογκαιμίας.

Η έγκαιρη διάγνωση είναι προϋπόθεση για τη μείωση της νοσηρότητας και του θανάτου που συνδέονται με την υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια.

## **ΧΟΡΗΓΗΣΗ SSRIs/SNRIs ΚΑΙ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑ**

Η υπονατρίαμια εδώ έχει συσχετισθεί με τη χορήγηση των εκλεκτικών αναστολέων σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης, με επιπολασμό που κυμαίνεται από 0,5% έως 32%. Η μεγαλύτερη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η ταυτόχρονη χρήση διουρητικών, το χαμηλό σωματικό βάρος και οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις νατρίου στον ορό αποτελούν *παράγοντες κινδύνου* ανάπτυξης της παθολογικής αυτής κατάστασης.

Συνήθως ανιχνεύεται, στο σύνολο των περιπτώσεων, *μέσα σε 30 ημέρες από την έναρξη χορήγησης των αντικαταθλιπτικών* αυτών παραγόντων, αν και ορισμένοι ασθενείς μπορεί να μην εμφανίσουν υπονατρίαμια έως και τρεις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με SSRIs/SNRIs. Η φλουοξετίνη και η παροξετίνη είναι *πιθανότερο* να προκαλούν υπονατρίαμια σε σχέση με τους υπόλοιπους φαρμακευτικούς παράγοντες.

Η συγκεκριμένη υπονατρίαμια χαρακτηρίζεται από χαμηλό νάτριο ορού και ωσμογραμμομοριακότητα κατά βάρος στον ορό, αυξημένη ωσμογραμμομοριακότητα κατά βάρος στα ούρα και παράλληλα αυξημένο νάτριο στα ούρα. Ως παθοφυσιολογικός μηχανισμός προτείνεται το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone-SIADH), το οποίο προκύπτει από έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) που προκαλείται από την ενεργοποίηση των σεροτονινεργικών υποδοχέων 5HT<sub>2C</sub>.

Τα συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνεται η υπονατρίαμια στους ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας συνηθέστερα περιλαμβάνουν *σύγχυση και κόπωση*. Η υπονατρίαμια είναι επίσης δυνατό να μειώσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων.

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα ενδείξεις που να αιτιολογούν τον τακτικό έλεγχο των επιπέδων του νατρίου στον ορό μετά την έναρξη της θεραπείας με SSRIs/SNRIs. Στην κλινική πρακτική μας ελέγχουμε *σε βάση ρουτίνας τους ηλεκτρολύτες κατά την έναρξη της θεραπείας* με τους παραπάνω αντικαταθλιπτικούς παράγοντες, *τρεις μήνες αργότερα και ξανά πιο μετά*, αν οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν κόπωση ή μεταβολή του επιπέδου συνείδησης.

*Η θεραπεία* εξαρτάται από τη βαρύτητα της υπονατρίαμιας και της κατάστασης όγκου του ασθενή. Η ισο-ογκαιμική υπονατρίαμια που συνδέεται με τους SSRIs/SNRIs είναι δυνατό να αντιμετωπιστεί *με τη διακοπή του φαρμάκου* που την προκάλεσε, *παράλληλα με περιορισμό των υγρών*. Η σοβαρή συμπτωματική υπονατρίαμια με υπερογκαιμία μπορεί να απαιτεί θεραπεία με διουρητικά. Η επαναπρόκληση με SSRIs/SNRIs μπορεί να οδηγήσει ή όχι σε επανεμφάνιση της υπονατρίαμιας, αλλά δεδομένης της έλλειψης ξεκάθαρων στοιχείων σχετικά με το θέμα αυτό, πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά αντικαταθλιπτικά, αν είναι δυνατό, στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για αυτή την επιπλοκή (για παράδειγμα, ηλικιωμένες γυναίκες υποβαλλόμενες σε θεραπεία με διουρητικά). *Εάν επιχειρηθεί επαναπρόκληση με SSRIs/SNRIs, συνιστάται συχνός έλεγχος του νατρίου στον ορό* (για παράδειγμα, κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους τρεις μήνες θεραπείας).

## **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Η ιδανική θεραπεία σε μια δεδομένη περίπτωση εξαρτάται κυρίως από την κλινική εκτίμηση των νευρολογικών συμπτωμάτων. Στο ένα άκρο (οξεία υπονατρίαμια) του κλινικού φάσματος, η απειλητική για τη ζωή υπονατρίαμιακή εγκεφαλοπάθεια υποδηλώνει την ανάγκη επείγουσας θεραπείας με υπέρτονα διαλύματα, όπως 3%

φυσιολογικό ορό, για αναστροφή του εγκεφαλικού οιδήματος. Αντίθετα, η χρόνια υπονατριαιμία αντιμετωπίζεται ιδανικότερα με περιορισμό των υγρών και απομάκρυνση οποιασδήποτε υποκείμενης αιτίας, όπως το οφειλόμενο στα φάρμακα ISADH.

**Η βαθμιαία διόρθωση της υπονατριαιμίας** ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο *ωσμωτικής απομυελίνωσης* ως επιβραδυμένης επιπλοκής της γρήγορης και υπερβολικής διόρθωσης του (Na<sup>+</sup>) ορού. Παράγοντες κινδύνου για την απομυελίνωση είναι ο αλκοολισμός και η υποθρεψία, που προδιαθέτουν τα αστροκύτταρα σε βλάβες και μπορούν να προκαλέσουν γεφυρική ή εξωγεφυρική μυελινόλυση. Σύμφωνα με πρόσφατες συστάσεις, ο ρυθμός διόρθωσης της υπονατριαιμίας δεν πρέπει να υπερβαίνει το μέγιστο ρυθμό των 10 έως 12 mEq/L σε 24 ώρες. Μόνιμη εγκεφαλική βλάβη ή θάνατος είναι δυνατό να προκύψει από την ανεπαρκή αντιμετώπιση ή την υπερβολικά επιθετική διόρθωση στις οξείες και στις χρόνιες περιπτώσεις αντίστοιχα.

*Μια τελευταία παρατήρηση σχετικά με την πολυδιψία και την υπονατριαιμία στους ψυχιατρικούς ασθενείς:* Η θεραπεία με αντιψυχωτικά φάρμακα όπως η κλοζαπίνη, είναι δυνατό να βελτιώσει την πολυδιψία και την υπονατριαιμία σε αυτούς τους ασθενείς, όπως αποδεικνύεται από ανέκδοτες αναφορές όσο και από προοπτικές μελέτες. Φαίνεται πως η κλοζαπίνη, όταν αντικατέστησε ένα τυπικό νευροληπτικό, αύξησε το ορού τόσο νωρίς το πρωί όσο και αργά το απόγευμα και μείωσε τη βαρύτητα της πολυδιψίας. Μάλιστα σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς που χορηγήθηκε, η πολυδιψία και η υπονατριαιμία μετριάστηκαν πριν από την πλήρη ύφεση των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Παρότι δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός μέσω του οποίου είναι δυνατό να βελτιώνει η κλοζαπίνη το ισοζύγιο νατρίου και ύδατος, έχει πιθανολογηθεί η επίδρασή της στους νεφρικούς D1 υποδοχείς της ντοπαμίνης. Αντιθέτως, το άτυπο αντιψυχωτικό ολανζαπίνη έχει αναφερθεί ότι ήταν αναποτελεσματικό ως θεραπεία για την πολυδιψία σε μια διπλή-τυφλή διασταυρούμενη μελέτη.

## Προτεινόμενη Βιβλιογραφία

1. Ellison DH, Berl T (2007). *Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis*. N Engl J Med **356**: 2064-2072.
2. Jacob S, Spinler SA (2006). *Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults*. Ann Pharmacother **40**: 1618-1622.
3. Murase T, Sugimura Y, Takefuji S, Oiso Y, Murata Y (2006). *Mechanisms and therapy of osmotic demyelination*. Am J Med **119(7A)**: S69-73.
4. Adrogué HJ (2005). *Consequences of inadequate management of hyponatremia*. Am J Nephrol **25**: 240-249.
5. Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J (2005). *Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine*. Neurology **65**: 1976-1978.
6. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD et al (2004). *Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study*. Arch Intern Med **164**: 327-332.
7. Goldman MB, Hussain N (2004). *Absence of effect of olanzapine on primary polydipsia: results of a double-blind, randomized study*. J Clin Psychopharmacol **24**: 678-680.
8. Kirby D, Harrigan S, Ames D (2002). *Hyponatremia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit*. Int J Geriatr Psychiatry **17**: 231-237.
9. Adrogué HJ, Madias NE (2000). *Hyponatremia*. N Engl J Med **342**: 1581-1589.
10. Canuso CM, Goldman MB (1999). *Clozapine restores water balance in schizophrenic patients with polydipsia-hyponatremia syndrome*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci **11**: 86-90.
11. Siegel AJ, Baldessarini RJ, Klepser MB, McDonald JC (1998). *Primary and drug-induced disorders of water homeostasis in psychiatric patients: principles of diagnosis and management*. Harv Rev Psychiatry **6**: 190-200.
12. Verbalis JG (1998). *Adaptation to acute and chronic hyponatremia: implications for symptomatology, diagnosis, and therapy*. Semin Nephrol **18**: 3-19.
13. Cosgray RE, Hanna V, Davidhizar RE, Smith J (1990). *The water-intoxicated patient*. Arch Psychiatr Nurs **4**: 308-312.
14. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH (1996). *Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports*. CMAJ **155**: 519-527.
15. Wakefield T, Colls I (1996). *Clozapine treatment of a schizophrenic patient with polydipsia and hyponatremia*. Am J Psychiatry **153**: 445-446.
16. Vokes TJ, Robertson GL (1988). *Disorders of antidiuretic hormone*. Endocrinol Metab Clin North Am **17**: 281-299.