

Neočekávaná příčina deliria

MUDr. Jiří Holý, Ph.D.¹, MUDr. Martin Holý¹, MUDr. Zdeněk Beneš², MUDr. Marie Pešková¹

¹Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

²Oddělení úrazové a plastické chirurgie Nemocnice České Budějovice, a. s.

Autoři dokumentují případ 70letého muže, hypertonika a diabetika s dyslipidemií potenciálně kurativně léčeným karcinomem prostaty, který utrpěl kontuzi pravé dolní končetiny s následnou lézí sedacího nervu. Před přijetím nemocný užíval glimepirid 2 mg denně, rosuvastatin 20 mg denně, ramipril 5 mg a amlodipin 10 mg ve fixní kombinaci a escitalopram 10 mg denně. U zraněného dochází k rozvoji rabdomyolýzy s akutním selháním ledvin. Za hospitalizace se u nemocného opakovaně objevuje delirantní stav vyvolaný hypoglykemií, poprvé 25 h po poslední dávce glimepiridu. Tyto stavy si vyžádaly opakované bolusové podání 40% glukózy a pak i kontinuální intravenózní infuzní terapii glukózou, trvající celkem 7 dní. Nemocný byl také léčen erytrocytárními masami, intermitentní hemodialýzou a antibiotiky, přeložen byl ve stabilizovaném stavu. Opakovanou hypoglykemií si vysvětlujeme kumulací metabolitu glimepiridu při akutním renálním selhání. Pozoruhodný byl i klinický projev hypoglykemie, kterým bylo vždy delirium s agresivitou.

Klíčová slova: diabetes mellitus, rabdomyolýza, akutní selhání ledvin, hypoglykemie, glimepirid.

An unexpected cause of delirium

The authors document case history of an 70 years old male patient with hypertension, diabetes mellitus of 2nd type and dyslipidaemia, after a potentially curative treatment of carcinoma of the prostate gland, suffering from a contusion of right lower extremity followed by a lesion of nervus ischiadicus. The patient took glimepiride 2 mg daily, rosuvastatin 20 mg daily, ramiprilum 5 mg and amlodipine 10 mg in fixed-dose combination and escitalopram 10 mg daily before an admission. The wounded man suffers from the development of rhabdomyolysis with acute renal failure. Repeated delirious status caused by hypoglycaemia appears by the patient during the hospitalisation, for the first time 25 hours after the last dose of glimepiride. These status were treated repeatedly by 40% glucosis as bolus and then continuous intravenous infusion therapy of glucosis, lasted 7 days in general. The patient was also treated by concentrates of erythrocytes, intermittent haemodialysis and antibiotics, he was transferred in a stable status. We explain repeated hypoglycaemia by a cumulation of metabolite of glimepiride owing to acute renal failure. The clinic manifestation of hypoglycaemia was also interesting, it was always delirium with aggression.

Key words: diabetes mellitus, rhabdomyolysis, acute renal failure, hypoglycaemia, glimepiride.

Úvod

Delirium je akutním mozkovým syndromem, etiologicky nespecifickým a většinou přechodným, zároveň však život ohrožujícím. Delirium se vyskytuje u 10–15 % nemocných, kteří jsou hospitalizováni na běžných lůžkových odděleních kromě psychiatrického, v 15–50 % pak na odděleních psychiatrických a na jednotkách intenzivní péče dokonce ve 40–60 % (1). Charakteristickým projevem deliria je akutní zmatenost, dalšími projevy jsou poruchy paměti,

percepce, myšlení, psychomotoriky, příznaky neurologické i příznaky vegetativní dysfunkce. Mortalita deliria je vysoká, a to 20–30 %, dle jiného zdroje dokonce 20–70 %, v závislosti na příčině, častěji u závažných nevléčitelných chorob a terminálních stavů (1). K deliriu může vést řada stavů, jednou z jeho příčin může být hypoglykemie. Hypoglykemie je definována jako glykemie pod hodnotou 3,8 mmol/l. Hypoglykemie je častou akutní komplikací léčby diabetes mellitus, ať už inzulinoterapií, či pe-

rorálními antidiabetiky, jakými jsou inzulinová segretagoga (1). K inzulinovým segretagogům patří sulfonylureové deriváty i nesulfonylureové deriváty, tedy tzv. glinidy a inkretiny (2). Hypoglykemie byla také vyvolávajícím faktorem deliria, které popisujeme v naší kazuistice.

Popis případu

70letý muž, 168 cm, 80 kg, BMI 28,3, byl přijat k hospitalizaci na Ortopedické oddělení nemocnice nejbližší jeho bydliště kvůli úra-

zu, neboť se pod ním prolomily schody a on v nich zůstal 4 hodiny uvězněn za pravou dolní končetinu (dále PDK). Jednalo se o diabetika 2. typu na perorálním antidiabetiku, hypertonika s dyslipidemií, který pro karcinom prostaty absolvoval terapii antagonistou gonadoliberinu a potenciálně kurativní chemoterapii docetaxelem. Žádné onemocnění ledvin se u muže před zraněním neprojevovalo. Eventuální projevy kognitivní dysfunkce u nemocného před přijetím též zaznamenány ani léčeny nebyly. Před lety prodělal tento muž též apendektomii. Jeho zavedená medikace užívaná před přijetím k hospitalizaci je shrnuta v tabulce č. 1. Zraněný byl nekuřák, alkohol pravidelně neužíval. Za hospitalizace bylo provedeno rentgenologické vyšetření skeletu PDK, které traumatické změny nenalezlo, dále duplexní sonografie i počítačová tomografie spojená s angiografií tepen DK, tato vyšetření eventuální traumatické poškození tepen neprokázala. Neurolog našel kompletní lézi sedacího nervu PDK. Ultrasonografické vyšetření břišních orgánů eventuální významnou patologii neprokázalo. Vzhledem k laboratornímu nálezu hypermyoglobinemie byla vyslovena suspekce na kompartment syndrom, pro ni byl zraněný přeložen na Traumatologické oddělení naší nemocnice. Suspekce na kompartment syndromu se však dále nepotvrdila. Před překladek měl muž glykemii 9,7 mmol/l. Při přijetí na Traumatologické oddělení naší nemocnice byl zraněný afebrilní, lucidní, spolupracující, kardiopulmonálně kompenzovaný, s krevním tlakem 150/70 mmHg, jeho cévkovaná moč byla čirá. Celá PDK byla pohyblivá omezeně, oteklá, s četnými exkoriacemi, hematomy i bulami na zadní straně stehna. Laboratorní vyšetření při přijetí jsou uvedena v tabulkách č. 3 a 4, vybraná biochemická vyšetření séra v průběhu celé hospitalizace jsou uvedena v tabulce č. 2. Zraněný byl po převzetí hydratován infuzemi, léčen furosemidem k dosažení forsírované diurézy, antibiotikem klindamycin a analgetiky (paracetamol, metamizol). Rentgenologické vyšetření prokázalo frakturu obratlového těla Th11 neurčitěho stáří, která byla řešena konzervativně. 3. den hospitalizace ráno se u zraněného projevil delirantní stav s agresivitou (nemocný se brachálně bránil fyzikálnímu vyšetření lékařem), vzhledem k hypoglykemii 1,6 mmol/l byl nemocný léčen opakovaným intravenózním podáváním 40% glukózy, což vedlo k postupné úpravě gly-

Tab. 1. Medikace před přijetím k hospitalizaci

Léčivý přípravek (generický název)	Dávkování
Glimepirid (glimepirid) tbl à 2 mg	1-0-0
Egiramlon (ramipril 5 mg/amlodipin 10 mg) tbl	1-0-0
Rosumop (rosuvastatin) tbl à 20 mg	0-0-1
Itakem (escitalopram) tbl à 10 mg	1-0-0

Tab. 2. Biochemické vyšetření séra v průběhu celé hospitalizace

	1. den (11.10 h)	3. den (7.15 h)	5. den (7.10 h)	10. den (5.40 h)	12. den (5.40 h)	referenční rozmezí
urea	16,7	24,3	25,5	19,4	13,9	2,8–8,0 mmol/l
kreatinin	231	452	556	367	258	64–104 µmol/l
natrium	132,8	136,0	127,8	139,6	142,4	137–146 mmol/l
kalium	5,31	3,96	3,94	3,79	3,73	3,8–5,1 mmol/l
chloridy	97	95	92	95	101	97–109 mmol/l
ALT	3,09	2,67	2,28	1,46	1,21	0,1–0,78 µcat/l
AST	23,71	12,29	6,93	1,25	1,02	0,05–0,72 µcat/l
LDH	32,91	-	-	-	-	2,25–3,75 µcat/l
CK	> 500	-	353,5	8,24	-	0,4–3,2 µcat/l
myoglobin	30 780	8401	2 728	256	120,0	< 70 µg/l
glykemie	5,6	1,6	4,3	5,7	6,2	3,6–5,5 mmol/l
celková bílkovina	53	-	39	-	47,0	64–83 g/l
C-reaktivní protein	167,2	93,0	36,0	28,5	17,5	< 5 mg/l

Tab. 3. Biochemické vyšetření moče při přijetí

Vyšetření chemické		referenční meze
pH	6	0 arb. j.
bílkovina	1	0 arb. j.
krev	3	0 arb. j.
Vyšetření močového sedimentu		referenční meze
erytrocyty	23,0	počet/µl
leukocyty	100,0/µl	počet/µl
bakterie	četně	-
hlen	přítomen	-

kemie (5,6 mmol/l), porucha vědomí odezněla též. K hypoglykemii došlo 25 h po poslední dávce glimepiridu. Delirantní stav se však opakoval ještě téhož dne, ve 20.00 h, opět se záchytem hypoglykemie, tentokrát 1,7 mmol/l, stav si opět vyžádal aplikaci 40% glukózy a tentokrát i následné kontinuální intravenózní podávání roztoku 10% glukózy. I přes tuto terapii se hypoglykemie objevila i 3. den hospitalizace v 07.00 h (1,9 mmol/l) a i po jejím zvládnutí a po zvýšení rychlosti kontinuální infuze 10% glukózy (ze 150 ml/h na 200 ml/h) byla hodnota glykemie přes den nejvýše 4,4 mmol/l. V dalších dnech hospitalizace se hypoglykemie již neopakovala, ovšem za cenu kontinuálního intravenózního podávání 10% glukózy, a to celkem 7 dní. Na interní oddělení byl nemocný přeložen 5. den hospitalizace na traumatologické oddělení, dále byl léčen kromě 10% glukózy intermitentní hemodialýzou (celkem 3x) a transfuzemi erytrocytárních mas, klindamycin podávaný empiricky

byl změněn cíleně na cefotaxim. Kvůli pozitivitě antigenu i toxinu *Clostridium difficile* byl nemocný přeléčen perorálně vankomycinem. Po dobu hospitalizace v naší nemocnici byl nemocný schopen perorálního příjmu mleté stravy, její eventuální odmítání zaznamenáno nebylo. Po celkem 12 dnech hospitalizace nejprve na Traumatologickém, poté na Interním oddělení naší nemocnice byl nemocný přeložen zpět do nemocnice nejbližší bydliště nemocného. Před překladek byla kreatininemie nemocného 258 µmol/l a glykemie 6,2 mmol/l.

Diskuze

K nejvýznamnějším příčinám vzniku hypoglykemie patří deriváty SU a inzulinoterapie (3). Glimepirid je zařazován k derivátům sulfonylurey (SU) 2. generace (4). Obtížně diagnostikovatelná je hypoglykemie navozená inzulinem či derivátem SU úmyslně v rámci sebepoškození či suicidálního úmyslu, tedy hypoglycemia factitia,

pro tuto v našem případě nesvědčí anamnéza. Proti diagnóze inzulinomu svědčí normalizace glykémie i po vysazení glukózy ještě za hospitalizace (5). Hypoglykémii může vyvolat i zánět až sepse, žádný z těchto stavů však nebyl relevantní v případě našeho nemocného. K šokovému stavu, který může být též příčinou hypoglykémie, u nemocného po dobu hospitalizace nedošlo (6). Jiné příčiny než vliv předchozího užívání derivátu SU, zejména intoxikaci etylakoholem, endokrinopatii, jaterní selhání či aktivní nádorové onemocnění jsme u nemocného nenalezli (6, 7). Během hospitalizace nemocný též neužíval léky, které by mohly vést k hypoglykémii (4, 7), u léků užívaných za hospitalizace není známo, že by v rámci lékové interakce působily synergicky s derivátem SU – glimepiridem – viz tab. 5 (8). Metodou „per exclusionem“ tedy soudíme na vliv derivátu SU glimepiridu, u kterého originální výrobce uvádí hypoglykémii sice jako vzácný nežádoucí účinek, zároveň však upozorňuje na to, že se hypoglykémie po glimepiridu objevují většinou náhle, mohou být těžké, prolongované a mohou se opakovat (8). Hypoglykémie je ostatně typickým nežádoucím účinkem všech derivátů SU (9). V našem případě soudíme na kumulaci glimepiridu, která se projevila opakovanými hypoglykemiemi. Důvodem bylo pravděpodobně akutní renální selhání při rhabdomyolýze následkem traumatu, v rámci tzv. crush syndromu. Ranní hypoglykémii lze vysvětlit celonočním lačněním, večerní pak nedostatečným perorálním příjmem večerní stravy. Eventuální podíl rosuvastatinu na rhabdomyolýze nepředpokládáme, neboť nemocný před úrazem myalgiemi netrpěl. Další pozoruhodností je prezentace hypoglykémie u zraněného z naší kazuistiky. Příznaky hypoglykémie jsou typické, ale nespecifické. Patří k nim jednak příznaky neuroglykopenické, jednak příznaky aktivace sympatiku, které jsou výsledkem kontraregulační odpovědi tohoto nervového systému. Do první skupiny příznaků patří nevolnost, bolest hlavy, zamlžené vidění, porucha jemné motoriky, celková slabost, somnolence, kóma, zmatenost, psychotické příznaky a křeče, do druhé pak opocení, tremor, tachykardie, nervozita a pocit hladu (2, 10). Diagnostické obtíže nastávají, pokud se hypoglykémie projevuje jen jednotlivým příznakem, jak tomu bylo i v našem případě, kdy tímto příznakem byl delirantní stav. Uvádí se, že neuroglykopenické centrální příznaky převažují

Tab. 4. Hematologické vyšetření při přijetí

	referenční rozmezí	
leukocyty	$10,4 \times 10^9/l +$	$4,0-10,0 \times 10^9/l$
erytrocyty	$3,86 \times 10^{12}/l$	$4,0-5,8 \times 10^{12}/l$
hemoglobin	128,0 g/l -	135–175 g/l
hematokrit	0,36	0,4–0,5
trombocyty	$219 \times 10^9/l$	$150-400 \times 10^9/l$
neutrofily (absolutní počet)	$8,5 \times 10^9/l$	$2-7 \times 10^9/l$
Quick (INR)	1,12	–
ATTP	25,1 s	24,7–37,1 s
trombinový čas	15,5 s	14–19 s
fibrinogen	4,1 g/l	1,8–4,2 g/l

Tab. 5. Medikace za hospitalizace (uvedeny generické názvy léčivých přípravků, řazeny abecedně)

název	den podání	cesta podání
amlodipin	1.–12.	perorálně
calcium gluconicum	5.	intravenózně
cefotaxim	7.–12.	intravenózně
enoxaparin	1.–12.	subkutánně
escin alfa	1.–5.	perorálně
escitalopram	1.–12.	perorálně
famotidin	4.–12.	intravenózně
furosemid	1.–9.	intravenózně
glukóza 40%	1.–4.	intravenózně
glukóza 10 a 20%	3.–9.	intravenózně
kalium chloratum 7,5% injekční roztok	4.–12.	intravenózně
klindamycin	1.–6.	intravenózně
manitol 20%	1.	intravenózně
metamizol	3. + 6. + 11.	intravenózně
natrium hydrogencarbonicum	4.–6.	intravenózně
natrium chloratum	4.–5.	intravenózně
paracetamol	2. + 4.	intravenózně
ramipril	1.–5.	perorálně
balancovaný krystaloid s obsahem Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Cl ⁻ , CH ₃ COO ⁻	1.–12.	intravenózně
vankomycin	5.–12.	perorálně
vitamin B1, B6, B12	1.–5.	intramuskulárně

nad adrenalinovými v případě, kdy k hypoglykémii dochází postupně (2). Delirantní stav se objevuje často u nemocných s předchozí poruchou kognitivních funkcí až s demencí, v našem případě tomu však tak nebylo.

Farmakokinetika glimepiridu

Glimepirid se výborně vstřebává, potrava podstatný vliv na jeho absorpci nemá. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo asi za 2,5 h po perorálním užití léku. V plazmě se glimepirid silně váže na plazmatické bílkoviny (> 99 %) a jeho distribuční prostor je malý, zhruba odpovídá distribučnímu prostoru albuminu. Glimepirid snižuje glykémii díky stimulaci uvolňování inzulinu z beta buněk pankreatu. Lék je metabolizován pravděpodobně v játrech pomocí cytochromu 2C9 P450, výsled-

kem jsou dva metabolity, a to hydroxy-derivát (M1) a karboxy-derivát (M2) (8). Metabolit M1 je o dvě třetiny méně účinný než mateřská látka, metabolit M2 je neúčinný (11, 12). Lék je vylučován pouze ve formě metabolitů, eliminace je duální, hepatální i renální. Poločas eliminace glimepiridu je 5–8 h. Ke zvýšení účinku glimepiridu může dojít při komedikaci s řadou léků, ke kterým patří např. inzulin a perorální anti-diabetika, chinolonová i určitá jiná antibiotika, ACE inhibitory, salicyláty a fenylobutazon spolu s dalšími určitými nesteroidními antiflogistiky. Plocha pod křivkou glimepiridu se při komedikaci s flukonazolem díky inhibici cytochromu 2C9 P450 přibližně zdvojnásobuje. Ke snížení účinku glimepiridu může dojít též při komedikaci s řadou léků, mezi jinými s glukokortikoidy, s hormony štítné žlázy, s estrogeny a progester-

geny a s kličkovými i thiazidovými diuretiky (8). Farmakokinetika glimepiridu je lineární (12). U nemocných s nízkou clearance je eliminace glimepiridu rychlejší, pravděpodobně kvůli nižší vazbě na proteiny (8). Farmakokinetické parametry glimepiridu byly u nemocných s chronickou renální insuficiencí studovány jak po jednotlivé dávce, tak po opakovaném podání léku. Po jednotlivé dávce se významně zvětšila plocha pod křivkou a prodloužil se poločas eliminace obou metabolitů. K rekurtní hypoglykémii však ve studii došlo jen u jednoho probanda. Autoři studií docházejí k závěru, že glimepirid má i ve zkoumaných případech kinetiku definovatelnou a je bezpečný

a účinný (12). Eventuální studie podání glimepiridu při akutním renálním selhání, o které šlo v našem případě, provedena nebyla. Výrobce originálního přípravku nepředpokládá, že by u nemocných s nízkou clearance kreatininu docházelo ke kumulaci metabolitu glimepiridu. Dále výrobce konstatuje, že s podáváním glimepiridu nemocným léčeným hemodialýzou chybí zkušenost (8). V případě předávkování má být intravenózně aplikováno 50 ml 40% glukózy, po které má následovat infuze 10% glukózy, dále je doporučován výplach žaludku, podání aktivního uhlí a sulfátu sodného. Eventuální eliminace hemodialýzou doporučována není (8).

Závěr

Naše kazuistika popisuje opakovaný hypoglykemický stav u polymorbidního diabetika léčeného glimepiridem, u kterého došlo k posttraumatické rabdomyolýze s akutním renálním selháním. Hypoglykemie se v případě našeho nemocného objevila až 25 h po vysazení glimepiridu, její recidiva si vyžádala již kontinuální intravenózní podávání glukózy trvající celkem 7 dní. Tento fakt si vysvětlujeme kumulací glimepiridu, resp. jeho aktivního metabolitu při akutním renálním selhání. Další pozoruhodností je klinický projev hypoglykemie, kterým bylo vždy delirium s agresivitou, jiné příznaky hypoglykemie chyběly.

LITERATURA

1. Češka R, Tesař V, Lukáš M, et al. Interna. 3. vydání. Praha: Triton, 2020: 1032.
2. Souček M, Špínan J, Vorlíček J, et al. Vnitřní lékařství. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a. s., 2011; 1577.
3. Chan JC, Cockram CS, Critchley JA. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. Drug Saf. 1996; 15(2): 135–157.
4. Sulfonyleureas [online]. [cit. 2020-09-26]. Dostupné z: <https://www.diabetes.org/diabetes/medication-management/oral-medication/what-are-my-options>.
5. Škrha J, Šváb J, Keil R. Inzulínom – diagnostika a léčba. DMEV Supplementum 2006; (1): 34–38.
6. Karvunidis T, Kroužek A, Raděj J, et al. Pacientka s těžkou protražovanou hypoglykemií. Anest. intenziv. Med. 2009; 20(4): 200–202.
7. Škrha J. Hypoglykemický syndrom. 1. vydání Praha: Grada, 2001; 114.
8. Souhrn údajů o přípravku Amaryl 2 mg a 3 mg [online]. [cit. 2020-09-26]. Dostupné z: www.sukl.cz/modules/medication/search.php.
9. Sulfonyleureas [online]. [cit. 2020-09-26]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/consumers/womens-health-topics/women-and-diabetes-diabetes-medicines>.
10. Otto C, Richter WO. Hypoglycaemia. Symptoms, differential diagnosis, therapy. Fortschr Med. 1997; 115(6): 37–39.
11. Kiriya A, Kimura S, Banba C, Yamakawa M, Yajima R, et al. (2017) Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analyses of Anti-diabetes, Glimepiride: Comparison of the Streptozotocin-Induced Diabetic, GK, and Wistar Rats. J Drug Metab Toxicol 8: 229. doi: 10.4172/2157-7609.1000229.
12. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, et al. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. Diabetologia (1996) 39: 1617–1624.