

Острый гипокалиемический паралич вследствие передозировки препарата, содержащего корень солодки

Н.А. Супонева, М.А. Пирадов, С.С. Никитин, В.П. Алферова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Впервые в отечественной литературе описан случай передозировки корнем солодки у пациента 28 лет, страдающего кокаиновой наркоманией и длительно принимающего комбинированный препарат от кашля («Коделак»). После ОРВИ у больного развились нарастающая проксимальная мышечная слабость, гипокалиемия, рабдомиолиз, артериальная гипертензия, метаболический алкалоз и расстройство дыхания. На фоне комбинированного приема антагониста альдостерона (спиронолактон) и препаратов калия состояние больного в течение 2 недель нормализовалось. Действие солодки связано с подавлением 11-бета-гидроксистероид дегидрогеназы типа 2, что вызывает симптоматику вторичного гиперальдостеронизма. В группу риска развития гипокалиемических параличей вследствие передозировки солодки также попадают пожилые пациенты с хроническими заболеваниями трахеобронхиального дерева, самостоятельно и бесконтрольно принимающие препараты растительного происхождения, свободно продающиеся в аптечной сети.

Ключевые слова: гипокалиемия, острый паралич, передозировка солодкой, гиперальдостеронизм, рабдомиолиз, метаболический алкалоз.

Диагностика состояний, сопровождающихся острыми симметричными вялыми тетрапарезами, в ежедневной практике невролога всегда представляет определенные трудности. В первую очередь это касается гипокалиемических параличей разной этиологии. Их распознавание крайне важно, так как эти состояния могут угрожать жизни больного. В настоящей публикации представляется история болезни пациента с патологической мышечной утомляемостью и нарастающей мышечной слабостью, сопровождающейся гипокалиемией, рабдомиолизом, артериальной гипертензией и метаболическим алкалозом, как оказалось, связанными с неконтролируемым приемом препарата, содержащего корень солодки («Коделак»).

Пациент С., 28 лет, в начале октября 2007 г. перенес ОРВИ с повышением температуры тела до 38 °С, после чего впервые в жизни почувствовал в левой икроножной мышце боли, возникающие при ходьбе. Через три дня появилась слабость в стопах, на следующий день возникли трудности при подъеме по лестнице, еще через три дня присоединилась слабость в проксимальных мышцах рук. Спустя неделю был госпитализирован в городскую больницу по месту жительства, где при осмотре были выявлены: вялый симметричный, преимущественно проксимальный, тетрапарез, снижение сухожильных рефлексов при отсутствии чувствительных расстройств. Острое возникновение вышеописанной симптоматики после ОРВИ требовало провести дифференциальный диагноз с острой моторной воспалительной полиневропатией (одна из форм синдрома Гийена–Барре), в связи с чем была проведена люмбальная пункция. В спинномозговой жидкости изменений клеточного состава и повышения уровня белка не отмечалось. При лабораторном обследовании была обнаружена гипокалиемия 1,5 ммоль/л неясной этиологии, в связи с чем немедленно было начато внутривенное введение хлорида калия, на фоне которого

отмечено клиническое улучшение в виде нарастания силы в дистальных отделах конечностей. Однако при достижении нормальных значений уровня калия в плазме и отмене соответствующих препаратов уровень его вновь парадоксально снижился до 1,6 ммоль/л, что сопровождалось нарастанием мышечной слабости. Для дальнейшего обследования и лечения 18 октября 2007 г. больной был переведен в Научный Центр неврологии РАМН.

При поступлении отмечалась выраженная слабость мышц шеи и туловища (до 2–3 баллов). Жизненная емкость легких была в пределах нижней границы нормы. Сила в руках и в дистальных отделах ног снижена до 4 баллов, в проксимальных отделах ног – до 2 баллов, пациент с трудом самостоятельно поворачивался в постели, не мог встать без посторонней помощи и ходить. Сухожильные рефлексы на руках и ногах – средней живости, а при повторном вызывании полностью угасали. Чувствительных расстройств по-прежнему выявлено не было.

При сборе анамнеза оказалось, что подобный эпизод наблюдается у больного впервые. Ни у кого из ближайших родственников такого рода явлений не отмечалось. Потери калия через кишечник (хроническая диарея) и почки, в том числе из-за приема диуретиков, были исключены при опросе и подтверждались нормальными показателями экскреции калия с мочой – 1,5 г в сутки. При этом суточный мониторинг обнаружил стойкую артериальную гипертензию с АД на уровне 200–230/120 мм рт.ст. и признаки метаболического алкалоза (табл. 1), что свидетельствовало о чрезмерной минералокортикоидной активности.

Выявленные изменения кислотно-основного состояния и газового состава крови сопровождалось изменением ритма, частоты и глубины дыхательных движений. Отмечались чередования периодов гиповентиляции со снижением

до 3,5 л/мин и гипервентиляции с повышением до 34,5 л/мин. Глубокие и поверхностные вдохи чередовались беспорядочно, отмечались короткие задержки дыхания в конце вдоха и выдоха (апнейзисы). Произвольная регуляция дыхания при этом была сохранена. Выявленные изменения свидетельствовали о центральной форме нарушения дыхания по типу атаксического с апнейзисами (рис. 1) и периодическом дыхании по типу Чейна–Стокса с задержками до 8 секунд (рис. 2).

таблица 1: Данные лабораторных и инструментальных методов обследования больного С. при поступлении в НЦН РАМН и в динамике на фоне лечения

Параметры	Пределы нормальных значений	18 октября 2007 г.	20 октября 2007 г.	24 октября 2007 г.	31 октября 2007 г.	18 ноября 2007 г.
K+ плазмы, ммоль/л	3,4–4,6	1,5	1,9	4,09	4,59	4,5
Na+ плазмы, ммоль/л	136–146	141,1	138,6	139,0	138,0	139,0
КФК общ., ед/л	0–195	33700	33400		630	190
K+ в моче, г/сут	1,5–3,5		1,5			
pH, ед. pH в капиллярной крови	7,35–7,43	7,544	7,522	7,466	7,427	7,410
pCO ₂ капил., мм рт.ст.	34–45	53,5	50,0	44,1	44,2	40,1
pO ₂ капил., мм рт.ст.	80–100	68,6	71,9	71,7	81,7	88,3
BE, ммоль/л	-3,0–+3,0	+20,2	+15,4	+7,2	+4,1	+1,5
АД, мм рт.ст.	130/80	230/120	190/110	150/110	130/80	120/75
ЖЕЛ, % от ДЖЕЛ	100+20%	80%	105%		133%	135%
Альдостерон, пг/мл нмоль/л	15–150 0,04–0,42			25,0 0,069		
Ренин, нг/мл	0,2–1,9			0,2		
калия аспартат 1г в сутки внутрь спиронолактон 75 мг в сутки						

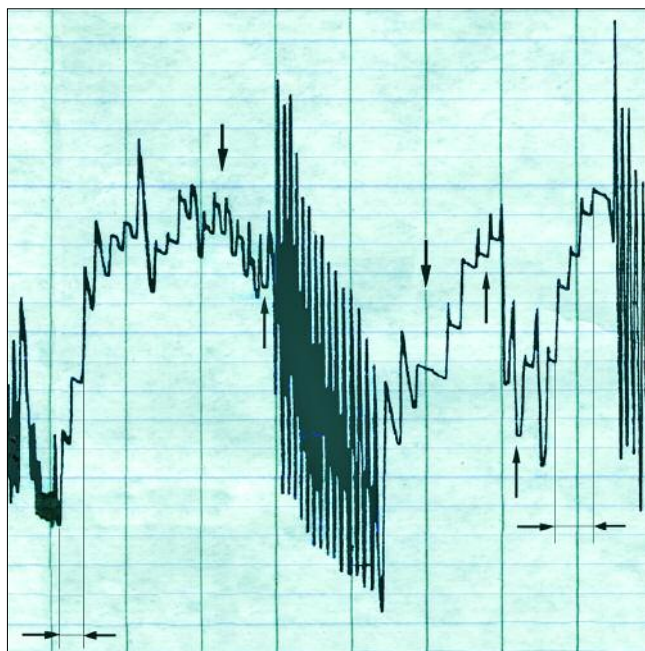


рис. 1: Фрагмент спирограммы больного С. при поступлении в НЦН РАМН
Стрелка вниз – апнейзис на вдохе, стрелка вверх – апнейзис на выдохе, диапазон между двумя горизонтальными стрелками – удлиненный вдох с апнейзисами.

При дополнительном лабораторном и инструментальном обследовании также выявлялись признаки метаболических изменений в гладкой и скелетной мускулатуре. В биохимическом анализе крови отмечалось значительное повышение уровня общей фракции креатинфосфокиназы (КФК) (более 33 000 Ед/л при норме до 195), что свидетельствовало о рабдомиолизе, который сопровождался клиническими признаками миоглобинурии – красно-оранжевым окрашиванием мочи при отсутствии эритроцитов в осадке и отрицательной качественной реакцией ее на порфиблиноген. На ЭКГ обнаружены изменения сегмента ST, свидетельствующие о нарушении процессов поляризации миокарда (рис. 3).

При исследовании состояния мышечных волокон проксимальных мышц руки и ноги игольчатыми электродами обнаружены признаки текущего денервационного процесса в виде выраженных потенциалов вкальвания, положительных острых волн и потенциалов фибрилляций малой выраженности, а также высокочастотных разрядов – сложных повторяющихся разрядов высокой частоты. При этом амплитуда и длительность потенциалов двигательных единиц были в пределах нормальных значений, что позволило толковать выявленные изменения как нарушение функционального состояния мембраны мышечных волокон.

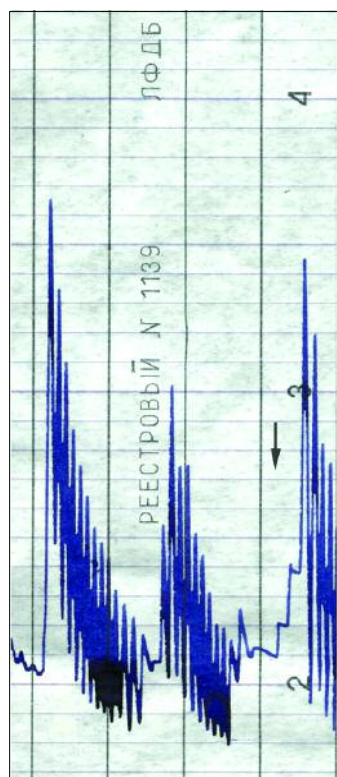


рис. 2: Периодическое дыхание по типу Чейна–Стокса у больного С. (фрагмент спирограммы)
Стрелкой указан апнейзис на вдохе.



рис. 3: Фрагмент ЭКГ больного С. при поступлении в НЦН РАМН
Показаны изменения сегмента ST, свидетельствующие о нарушении процессов поляризации миокарда.

Отсутствие невритического уровня поражения подтверждалось результатами исследования проводящей функции периферических нервов, не выявившего отклонений от нормы на всем их протяжении.

В связи с характерологическими особенностями пациента не сразу удалось выяснить, что ранее он длительное время употреблял наркотические средства из группы опиатов, а последние 6 месяцев бесконтрольно принимал кодеинсодержащий препарат («Коделак») в суммарной суточной дозе 0,48 г в пересчете на кодеин. При этом оказалось, что «Коделак» содержит корень солодки, суточная доза которого у данного пациента составляла до 12 г в сутки (больной принимал до 60 таблеток препарата «Коделак» в день при максимально допустимых по инструкции 3 таблетках). Уточнение анамнеза позволило выявить истинную причину гипокалиемии у больного — передозировка солодкой.

Учитывая патофизиологические механизмы развития данного состояния (гиперальдостеронизм), к лечению был добавлен антагонист альдостерона (спиронолактон в дозе 75 мг в сутки). На фоне терапии состояние больного стало быстро улучшаться: нормализовался и стабилизировался уровень калия в плазме, увеличилась мышечная сила, позднее снизились АД и уровень КФК. Через 7 дней после начала лечения при исследовании гормонального статуса содержание альдостерона и ренина оказалось в пределах нормы (табл. 1). Через 2 недели после поступления в центр в неврологическом статусе сохранялась лишь легкая слабость в проксимальных отделах ног, что проявлялось в затруднениях при вставании с корточек. Уровень калия в плазме составил при этом 4,59 ммоль/л, уровень общей фракции КФК значительно снизился — до 630 ед/л, параметры кислотно-основного состояния практически нормализовались, АД снизилось до 130/80 мм рт. ст. (табл. 1). Через месяц на фоне приема спиронолактона в прежней дозе состояние больного было удовлетворительным. Мышечная сила восстановилась полностью, биохимические показатели, а также показатели газового состава крови и кислотно-основного состояния пришли в норму.

Обсуждение

На первый взгляд может показаться, что гипокалиемия является проблемой, с которой сталкиваются лишь терапевты и эндокринологи. «Неврологической» она становится только в случае развития вторичных вялых тетрапарезов. Гипокалиемия в неврологической практике часто обнаруживается в процессе обследования больного случайно. Особенности гипокалиемических параличей являются: преимущественно проксимальное распределение мышечной слабости (как правило, больше затрагивающее мышцы шеи, плечевого и тазового поясов); отсутствие чувствительных нарушений; угнетение сухожильных рефлексов или их угасание при повторном вызывании; боли в мышцах; повышение содержания общей фракции КФК в сыворотке крови.

Причины гипокалиемии разнообразны и представлены в табл. 2 [3]. Далеко не все перечисленные факторы могут приводить к тяжелой гипокалиемии с мышечной слабостью, и лишь одно заболевание обусловлено патологией непосредственно мышечных мембран — аутосомно-доминантная форма гипокалиемического паралича, или болезнь Вестфала, патогенез которой связан с генетически детерминированным дефектом мембраны сарколеммы, нарушающим работу ионных каналов (так называемая

калиевая «каналопатия») [1]. Заболевание дебютирует в возрасте 6–15 лет и проявляется приступами мышечной слабости (возникающей, как правило, в ночные или утренние часы) продолжительностью от нескольких часов до нескольких суток, сопровождающимися снижением уровня калия ниже 2 ммоль/л. Нередко пароксизмам предшествует провокация переизбытком углеводов пищи, охлаждением, физическими нагрузками, приемом диуретиков. На фоне внутривенного или перорального введения препаратов калия симптоматика драматически купируется.

Артериальная гипертензия, тяжелая гипокалиемия при нормальной секреции калия с мочой, метаболический алкалоз, гипоксемия и гиперкапния, значительное повышение уровня КФК, вялый тетрапарез, признаки повреждения мембран мышечных волокон по данным игольчатой ЭМГ, клинические признаки, указывающие на рабдомиолиз, — все это составляющие симптомокомплекса гиперальдостеронизма, наблюдавшегося у представленного в данной публикации пациента С.

Различают первичный и вторичный гиперальдостеронизм. Первичный гиперальдостеронизм встречается при синдроме Конна — заболевании, в патогенезе которого основное значение имеет гиперсекреция альдостерона аденомой клубочковой зоны коры надпочечника [6]. Клинически заболевание характеризуется триадой из сердечно-сосудистого, нервно-мышечного и почечного синдромов: артериальной гипертензией, головными болями, головокружениями, эпизодами внезапной мышечной слабости, падениями и судорогами, полиурией, никтурией и щелочной реакцией мочи. Лабораторное исследование выявляет увеличение концентрации альдостерона свыше 1 нмоль/л, низкую или нулевую активность ренина плазмы, низкий уровень калия и повышение содержания натрия в плазме при одновременной ретенции натрия в виде снижения суточного натрийуреза [2]. В представленном нами случае спиральная компьютерная томография признаков гиперплазии надпочечников у пациента С. не выявила, а уровень

таблица 2: Причины гипокалиемии (по Л.В. Козловской с соавт., 2005, с изменениями)

1. Недостаточное потребление калия с пищей.
2. Потери калия через желудочно-кишечный тракт (рвота, диарея).
3. Потери калия через почки (прием диуретиков, осмотический диурез вследствие гипергликемии).
4. Первичный гиперальдостеронизм (альдостерома, идиопатический альдостеронизм или синдром Конна, альдостеронсекретирующий рак надпочечников).
5. Вторичный гиперальдостеронизм:
 - 5.1 недостаток натрия (ограничение соли в диете, диарея)
 - 5.2 снижение ОЦК (дегидратация, кровопотеря)
 - 5.3 отечные синдромы (нефротический синдром, цирроз печени, застойная сердечная недостаточность)
 - 5.4 гиперсекреция ренина (синдром Бартера или ренинсекретирующие опухоли).
6. Другие причины артериальной гипертензии и гипокалиемии:
 - 6.1 синдром Кушинга
 - 6.2 дефицит 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы:
 - генетически детерминированный (синдром мнимого избытка минералокортикоидов)
 - приобретенный (солодка, карбеноксолол)
 - 6.3 врожденная гиперплазия коры надпочечников с недостаточностью 11-бета-гидроксилазы или 17-альфа-гидроксилазы
 - 6.4 синдром Лиддла
 - 6.5 длительный прием минералокортикоидов.
7. Гипокалиемический периодический паралич (болезнь Вестфала).

альдостерона и ренина в сыворотке были в пределах нормы. Вышеизложенное позволило исключить первичный альдостеронизм у данного больного.

Вторичный гиперальдостеронизм возникает при активации ренин-ангиотензиновой системы, которая приводит к чрезмерной стимуляции коры надпочечников и усилению секреции ренина клетками юстагломерулярного аппарата почек. Наиболее частыми причинами являются: потеря натрия (вследствие ограничения потребления соли в диете, длительного приема диуретиков, диареи, сольтеряющих нефропатий); снижение объема циркулирующей крови (при дегидратации или кровопотери) или отечные синдромы (нефротический синдром, цирроз печени, застойная сердечная недостаточность); транзиторные изменения во II и в III триместрах беременности; спонтанная гиперсекреция ренина при синдроме Бартера или ренинсекретирующих опухолях.

Известно, что ряд растительных препаратов, находящихся в свободной продаже, широко и бесконтрольно используемых населением без рекомендаций врача, не так безобидны, как кажутся на первый взгляд. К одним из них относятся средства, применяемые для лечения симптомов простудных заболеваний и содержащие корень солодки [13], передозировка которой и стала причиной вторичного гиперальдостеронизма у пациента С.

Известно, что у здоровых людей концентрация кортизола в сыворотке во много раз выше, чем альдостерона, при этом минералокортикоидные рецепторы почек в норме «защищены» от кортизола и кортикостерона ферментом 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 (11 β -HSD2), которая превращает их соответственно в неактивные кортизон и 11-дегидрокортикостерон [5, 7, 8, 9, 10]. В эксперименте было доказано, что солодка обладает нежелательной минералокортикоидной активностью, вызывая артериальную гипертензию и гипокалиемию. Ее действие связано с подавлением 11 β -HSD2, что приводит к избыточному связыванию кортизола с рецепторами минералокортикоидов, в результате чего развивается приобретенная форма синдрома мнимого избытка минералокортикоидов, проявляющегося симптоматикой вторичного гиперальдостеронизма.

До сих пор непонятно, почему тяжелая гипокалиемия, приводящая к рабдомиолизу, возникает редко, несмотря на довольно широкое применение населением препаратов,

содержащих солодку. Также не совсем ясно, почему состояние больного ухудшается в какой-то определенный момент, несмотря на факт приема больших доз лекарственного препарата в течение длительного периода времени (в некоторых случаях – через 7 лет). По мнению ряда авторов, причиной может быть перенесенный накануне воспалительный процесс, который стимулирует выброс АКТГ из гипофиза. В этом случае секреция кортизола надпочечниками увеличивается, что в условиях супрессии 11 β -HSD2, в результате подавления действия альдостерона и кортизола как потенциальных минералокортикоидов, может спровоцировать развитие гипокалиемии [8, 11].

Клиника передозировки солодки подробно и неоднократно описана в зарубежной литературе, и представленный случай – типичный по своим проявлениям. Нарушения дыхания, возникающие вследствие метаболических изменений при отравлении солодкой, – одна из причин смерти у таких больных [12] вследствие развития остановки дыхания, поэтому своевременное выяснение причины патологического состояния дает возможность предупредить развитие летального исхода.

В доступной отечественной литературе мы не нашли описаний случаев передозировки солодкой, что, возможно, объясняется недостаточной информированностью врачей о ее побочных действиях и вследствие этого – плохой выявляемостью связанной с ее действием патологии. В группу риска попадают пожилые пациенты, страдающие хроническими заболеваниями трахеобронхиального дерева [14], занимающиеся самостоятельным лечением, а также пациенты, страдающие физической и психической зависимостью от кодеинсодержащих препаратов [4], принимающие комбинированные препараты, содержащие кодеин и, как сопутствующий компонент, экстракт солодки. В отношении вышеуказанного контингента больных должна быть особая настороженность. Жалобы на проксимальную мышечную слабость в сочетании с гипокалиемией и артериальной гипертензией требуют обязательного выяснения, не употребляет ли пациент препараты, содержащие солодку (*Licorice*, *Glycyrrhiza*), так как в ряде случаев именно это играет решающую роль в установлении диагноза. Проведение патогенетической терапии – назначение антагониста альдостерона (спиронолактона) – позволяет быстро корригировать электролитные и метаболические нарушения, нормализовать АД и восстановить мышечную силу, а в части случаев – избежать летального исхода.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н. Неврология и нейрохирургия. М.: Медицина, 2000.
2. Калинин А.П., Котов С.В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 2001.
3. Козловская Л.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Гипокалиемия у взрослых. Справочник поликлинического врача. М., 2005; т. 4: 3.
4. Сердюкова Н.Б. Наркотики и наркомания. Ростов-на-Дону: Феникс, 2000.

5. Armanini D., Fiore C., Mattarello M. et al. History of the endocrine effects of licorice. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2002; 110: 257–261.
6. Conn J. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J. Lab. Clin. Med.* 1955; 45: 6–17.
7. Conn J., Rovner D., Cohen E. Licorice-induced pseudoaldosteronism. Hypertension, hypokaliemia, aldosteronopenia, and suppressed plasma renin activity. *JAMA* 1968; 205: 492–496.
8. Cooper M., Bujalska I., Rabbitt E. et al. Modulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16: 1037–1044.

9. *Farese R., Biglieri E., Shackleton C. et al.* Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N. Eng. J. Med.* 1991; 325: 1223–1227.

10. *Kageyama Y., Suzuki H., Saruta T.* Glycyrrhizin-induces mineralocorticoid activity through alterations in cortisol metabolism in the human kidney. *J. Endocrinol.* 1992; 135: 147–152.

11. *Kossintseva I., Wong S., Johnstone E. et al.* Proinflammatory cytokines inhibit human placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity through Ca²⁺ and cAMP pathways. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290: 282–288.

12. *Stedwell R., Allen K., Binder L.* Hypokalemic paralyses: a review of the etiologies, pathophysiology, presentation, and therapy. *Am. J. Emerg. Med.* 1992; 10: 143–148.

13. The Japan Society for Oriental Medicine Precautionary Instruction. In: *Introduction to KAMPO.* Elsevier, Tokyo, 2005: 90–91.

14. *Yasue H., Itoh T., Mizuno Y. et al.* Severe hypokalemia, rhabdomyolysis, muscle paralysis, and respiratory impairment in a hypertensive patient taking herbal medicines containing licorice. *Intern. Med.* 2007; 46: 575–8.

Acute hypokaliemic paralysis as a result of licorice overdose

N.A. Suponeva, M.A. Piradov, S.S. Nikitin, V.P. Alferova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: hypokaliemia, licorice overdose, hyperaldosteronism, rhabdomyolysis, metabolic alkalosis

We present the first case report of licorice overdose in Russian literature. 28-year-old man had severe untreatable arterial hypertension, hypokaliemia, quadriparesis and pain in the calf after acute respiratory disease. Additional laboratory tests discovered metabolic alkalosis, breath dysfunction, myoglobinuria and very high level of creatine phosphokinase in serum. It was discovered that this man was a codeine-abuser and took combined medicine containing codeine and licorice («Codelac») which is free for sale without prescription in pharmacies in Russia. The dose of licorice was up to 12 g per day in the course of half a year (up to 60 pills per day). The prescription of aldosterone antagonist was successful, and after 3 weeks of taking spironolactone the patient's condition and all laboratory tests became normal. Licorice inhibits 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and leads to symptomatology of secondary hyperaldosteronism. There are many case reports of licorice overdose by old people with chronic obstructive syndromes in the medical literature. Some cases result to lethal outcome due to breath dysfunction with apnoea. We consider that codeine-abusers who are taking free for sale medicines containing codeine and licorice are in the risk group for licorice overdose.