

Pojav perifernih edemov rok ob terapiji z amisulpridom: prikaz primera

Tomo Brus Hladen¹

Andreja Čelofiga¹

¹Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za psihiatrijo

Korespondenca:

Tomo Brus Hladen, dr.med., spec. psihiatrije
tomo.brus.hladen@gmail.com

Izveček

Ob zdravljenju z antipsihotiki je kot redek neželeni učinek občasno opisan pojav perifernih edemov. V literaturi najdemo predvsem poročila o pojavu edemov na stopalih v povezavi z zdravljenjem z antipsihotiki druge generacije, najpogosteje ob olanzapinu in risperidonu. Vzrok za pojav perifernih edemov ni povsem pojasnjen, predlaganih je nekaj mehaniz-

mov, opisani so predvsem dejavniki tveganja. V prispevku predstavljamo primer bolnika, pri katerem so se pojavili edemi na rokah ob zdravljenju z amisulpridom, in na kratko predstavljamo opisane mehanizme nastanka perifernih edemov ob zdravljenju z antipsihotiki.

Ključne besede: antipsihotiki, amisulprid, neželeni učinki, periferni edemi, edem rok

Uvod

Pojav perifernih edemov je opisan kot neželeni učinek ob zdravljenju z antipsihotiki. V literaturi so opisani predvsem primeri pojava perifernih, zlasti pedalnih, edemov predvsem ob zdravljenju z atipičnimi antipsihotiki, najpogosteje ob uporabi olanzapina in risperidona (1–6). Posamični primeri pojava perifernih edemov so opisani tudi ob zdravljenju s kvetiapiinom, ziprazidonom, amisulpridom, klozapinom in paliperidonom (7–11). Izmed klasičnih antipsihotikov so opisani sporadični primeri ob uporabi klorpromazina in haloperidola (12, 13). Pojav perifernih edemov je pogosteje opisan pri ženskah (70,6 % primerov), povprečna starost bolnikov v opisanih primerih je bila 44 let, 47,1 % bolnikov je prejelo antipsihotično terapijo zaradi shizofrenije, 20,6 % pa zaradi bipolarnе motnje (4). Prevalenca je po podatkih različnih raziskav od 0,85 % pa vse do 57 % (14–17). Raziskave, ki poročajo o visoki prevalenci, so večinoma vključevale tudi starejše bolnike in bolnike s številnimi somatskimi komorbidnostmi (arterijska hipertenzija, srčnožilne bolezni in bolezni ščitnice), ki znatno prispevajo k pojavnosti edemov (16). Edemi se običajno pojavijo obojestransko na nogah, redkeje na obrazu, zlasti v predelu vek ali periorbitalno, na rokah ali drugih delih telesa (1, 2, 3, 7, 18). Dosedanje raziskave kažejo, da je pojav perifernih edemov neodvisen od odmerka antipsihotika (6, 16, 19). Dejavniki tveganja pa lahko predstavljajo nenadno zvišanje odmerka (20).

Predstavitev primera

59-letni bolnik je bil devetih hospitaliziran na našem oddelku zaradi shizofrenije. Večino časa je bil izrazito dezorganiziran, spontano je iznašal paranoidno-nanášalne in megalomanske blodnjave vsebine z občasnimi izbruhi agitacije in verbalnoagresivnega

vedenja, zaznavne motnje je ob tem zanikal, vendar so bile glede na klinično sliko evidentno prisotne. V času hospitalizacije je prejemal sprva atipični antipsihotik olanzapin, zaradi nezadostne učinkovitosti smo dodali še klasični antipsihotik haloperidol, ob čemer želenega izboljšanja stanja ni bilo. Ker je v preteklosti že prejemal amisulprid in je nanj ugodno odreagirjal, je bil v terapijo ob anksiolitiku klonazepamu in stabilizatorju razpoloženja karbamazepinu dodan amisulprid, pred oziroma med uvajanjem smo predhodna antipsihotika postopoma ukinjali. Uvajanje in odmerke amisulprida do 600 mg je bolnik dobro prenašal. Opazili smo delno izboljšanje psihičnega stanja, predvsem v smislu izzvenetja dezorganiziranega vedenja in obdobja agitacije. Zaradi še vztrajajočih blodnjavih vsebin in zaznavnih motenj smo višali odmerek amisulprida do celotnega dnevnega odmerka 1000 mg. Po približno dveh tednih nespremenjene terapije so se pri bolniku pojavili obojestranski simetrični vtisljivi edemi rok, ki so bili najbolj izraziti na hrbtišču dlani in so segali do zapestja. Drugih kliničnih sprememb ni bilo najti. Laboratorijske preiskave (KKS, DKS, elektroliti, retenti, CRP, hepatogram) so bile brez posebnosti. Konzultiran je bil internist, ki je svetoval določitev vrednosti albuminov in D-dimerja, oboje je bilo znotraj referenčnih mej. Bolnik je opravil tudi rentgensko slikanje pljuč, ki ni pokazal posebnosti. Po opravljenih preiskavah in pregledu literature smo se odločili za nižanje odmerka amisulprida do 800 mg, ki ga je prenašal brez težav. Že nekaj dni po znižanju odmerka so edemi v večji meri izzveneli. Glede na to, da smo bili predhodno neuspešni pri zdravljenju z drugimi antipsihotiki, in dejstvu, da bolnika subjektivno edemi niso več motili, se v dogovoru z njim za nadaljnje nižanje odmerka ali zamenjavo antipsihotika nismo odločili. Zaradi poslabšanja psihičnega stanja smo kasneje v terapijo dodali nizek odmerek olanzapina (5 mg), ob

čemer poslabšanja edemov nismo opažali. Preostalo terapijo je tako pred pojavom edemov kot tudi po njihovem zmanjšanju prejemal nespremenjeno. Prav tako v vmesnem obdobju ni prejemal drugih zdravil.

Predlagani mehanizmi nastanka z antipsihotiki induciranih perifernih edemov

Natančen vzrok nastanka perifernih edemov ob zdravljenju z antipsihotiki ni jasen, je pa v literaturi opisanih več možnih razlag razvoja edemov (7, 8). Kot možen mehanizem nastanka se omenjajo morebitne zapoznele alergične reakcije, ki so po navadi povezane z povečano vrednostjo eozinofilcev v DKS. V primeru našega bolnika so bile vrednosti normalne. Opisujejo tudi možnost nastanka edemov prek periferne vazodilatacije, ki je povezana z antagonističnim delovanjem antipsihotikov na serotoninske receptorje. Prek blokade serotoninskih receptorjev bi lahko atipični antipsihotiki povečali ciklični AMP in povzročili relaksacijo gladkih mišic v žilni steni. Visoke koncentracije cikličnega AMP so odkrili pri bolnikih s idiopatskimi edemi (21–23). Drugi možen mehanizem je prek hipersenzitivizacije perifernega žilja prek α -adrenergičnih receptorjev. Po tej teoriji pride do senzitivizacije receptorjev v času, ko bolnik specifičnega zdravila ne prejema (23, 24). Tudi naš bolnik je amisulprid že prejemal v preteklosti, nato ga je opustil in ga ni prejemal nekaj let. Vpliv na muskarinske receptorje M1, histaminske receptorje H1 in serotoninske receptorje 5HT2 bi lahko prav tako privedel do »down« regulacije od ATP-odvisne Ca-črpalke, kar bi privedlo do sekundarnega zmanjšanja kontraktilnosti gladkih mišic in posledično do vazodilatacije in edema (16). Opisana je tudi možnost posrednega vpliva na zadrževanje natrija v telesu prek aktivacije renin-angiotenzinskega sistema v ledvicah, kar vodi v zadrževanje vode v telesu in pojav edemov. Podoben učinek so zaznali ob blokadi dopaminskih receptorjev D7 (25). Aktivacija dopaminskih receptorjev D4 naj bi imela natriuretični in diuretični učinek. Prek tega mehanizma poskušajo razložiti pojav perifernih edemov pri uporabi klozapina, ki ima močan antagonistični učinek na receptorje D4,

kar je bilo dokazano tudi pri poskusih na živalih (26).

Dejavnik tveganja za pojav perifernih edemov predstavlja hitro višanje odmerka antipsihotika (14). Pogosto se periferni edemi pojavijo ob višjih odmerkih, ob nižjih pa izzvenijo ali so minimalni. Vzrok za to je zaenkrat neznan. Kolegi v Ljubljani so opisali primer bolnice, ki je nižje odmerke risperidona (2 mg) dobro prenašala, ob poskusih višanja pa se je dvakrat pojavil periorbitalni edem, tretjič pa angioedem. Po opustitvi risperidona so edemi v kratkem času povsem izzveneli (5). Prav tako opisujejo pojav edemov ob peroralni terapiji in njihovo izzvenetje ob uvedbi primerljivih odmerkov dolgodelujoče oblike antipsihotika, kar pripisujejo manjši fluktuaciji odmerka pri bolnikih, ki prejemajo antipsihotik v dolgodelujoči obliki (27). Obstajajo pa tudi opisi primerov, kjer se je edem pojavil ob zdravljenju z dolgodelujočim antipsihotikom in izzvenel ob uvedbi primerljivega peroralnega odmerka (28). Med dejavniki tveganja za pojav edemov so opisani še ženski spol, višja starost in prisotnost ščitničnih protiteles (16).

Zaključek

Pojav perifernih edemov ob zdravljenju z antipsihotiki večinoma ne zahteva specifičnega zdravljenja, svetujejo znižanje odmerka ali zamenjavo antipsihotika. V nekaterih opisanih primerih poročajo o uporabi diuretikov, vendar dolgotrajen učinek le-teh na z antipsihotiki povzročene periferne edeme še ni raziskan (7, 19, 29). Opažajo, da se pogosto ob ponovni uvedbi zdravila, ki je povzročilo edem, le-ta ponovi, ob ponovni uvedbi enakega antipsihotika nekateri svetujejo uporabo nižjih odmerkov in zelo počasno uvajanje (14, 23). Odmerke antipsihotika, ki so povezani s pojavom edema, je težko napovedati. V edinem opisanem primeru perifernih edemov v povezavi z amisulpridom so se edemi pojavili približno 2 tedna po uvedbi amisulprida ob celotnem dnevnem odmerku 800 mg. V tem primeru je šlo za edem spodnjih okončin, ki je popolnoma izzvenel ob znižanju odmerka amisulprida na 400 mg dnevno (8). V primeru našega bolnika so se edemi pojavili po dveh tednih nespremenjenega odmerka (1000 mg), ob nižanju na 800 mg pa so izzveneli.

Literatura:

1. Akin S, Bahat G, Tufan F, Saka B, Oztop N, Erten N. et al. Olanzapine as a cause of peripheric edema in an elderly man. *Aging Clin Exp Res.* 2013; 25: 115–7.
2. Malhotra M, Shrivastava MK. Facial edema with olanzapine. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013; 35(682): 7–8.
3. Nayak V, Chogtu B, Devaramane V, Bhandary PV. Pedal edema with olanzepine. *Indian J Pharmacol.* 2009; 41: 49–50.
4. Umar MU, Abdullahi AT. Self-limiting Atypical Antipsychotics-induced Edema: Clinical Cases and Systematic Review. *Indian Journal Psychol Med.* 2016; 38(3): 182–8.
5. Kores Plesnicar B, Vitorovic S, Zalar B, Tomori M. Three challenges and a rechallenge episode of angio-oedema occurring in treatment with risperidone. *Eur Psychiatry.* 2001; 16: 506–7
6. Ravasia S. Risperidone-induced edema. *Can J Psychiatry.* 2001; 46: 453–4.
7. Ku HL, Su TP, Chou YH. Ziprasidone-associated pedal edema in the treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006; 30: 963–4.
8. Chen CK, Chou YH. Amisulpride-associated pedal edema. *Eur Psychiatry.* 2004; 19: 454–5.
9. Durst R, Raskin S, Katz G, Zislin J, Durst R. Pedal edema associated with clozapine use. *Isr Med Assoc J.* 2000; 2: 485–6.
10. Chen HJ, Lin ST, Hsu HC, Cheng KD, Tsang HY. Paliperidone-related peripheral edema: A case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol.* 2014; 34(2): 269–71.
11. Koleva HK, Erickson MA, Vanderlip ER. et al. 3 case reports of edema associated with quetiapine. *Ann Clin Psychiatry.* 2009; 21: 77–80.
12. Witz L, Shapiro MS, Shenkman L. Chlorpromazine induced fluid retention masquerading as idiopathic oedema. *Br Med J.* 1987; 294: 807–8.
13. Muzyk AJ, Cvelich RG, Kincaid BR, Preud'homme XA. Angioedema Occurring in Patient Prescribed lloperidone and Haloperidol: A Cross-Sensitivity Reaction to Antipsychotics From Different Chemical Classes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012; 24(2): 40–41.
14. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: A randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60: 107-
15. Sengupta G, Bhowmick S, Hazra A, Datta A, Rahaman M. Adverse drug reaction monitoring in psychiatry out-patient department of an Indian teaching hospital. *Indian J Pharmacol.* 2011; 43: 36–9.
16. Ng B, Postlethwaite A, Rollnik J. Peripheral oedema in patients taking olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; 18: 57–9.
17. Nishikage H, Nakanishi T, Takamitsu Y. et al. Sequential changes in the plasma concentration of risperidone following intentional overdose. *Clin Neuropharmacol.* 2002; 25: 307–9.
18. Zink M, Kuwilsky A, Knopf U. Olanzapine-associated bilateral eyelid oedema. *J Clin Psychopharmacol.* 2007; 27: 214–5.
19. Deshauer D, Erwin L, Karagianis J. Case report: Edema related to olanzapine therapy. *Can Fam Physician.* 2006; 52: 620–1.
20. Cooney C, Nagy A. Angio-oedema associated with risperidone. *BMJ.* 1995; 311: 1204.
21. Kuchel O, Hamet P, Cuche JL, et al. Urinary and plasma cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in patients with idiopathic edema. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1975; 41(2): 282–9.
22. Chen CY, Yeh YW, Kuo SC, et al. Pedal edema associated with addition of low-dose quetiapine to valproate treatment in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009; 33: 1551–2.
23. Feroz-Nainar C, Selvaraj P, Roy M. Risperidone induced oedema in a child with learning disability and autism. *Autism.* 2006; 10: 308–10.
24. Tamam L, Ozpoyraz N, Unal M. Oedema associated with risperidone. A case report and literature review. *Clin Drug Invest.* 2002; 22: 411–4.
25. Buckman MT, Peake GT, Robertson G. Hyperprolactinemia influences renal function in men. *Metabolism* 1976; 25: 509–16.

26. Sun D, Schafer JA. Dopamine inhibits AVP dependent Na⁺ transport and water permeability in rat CCD via a D4-like receptor. *Am J Physiol* 1996; 271: 391–400.
 27. Yang HN, Cheng YM. Peripheral edema associated with risperidone oral solution: A case report and a review of the literature. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32: 128–30.
 28. Pelizza L. Long-acting risperidone-induced periorbital edema. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28: 709–10.
 29. O'Connor N, Andronikashvili L, Adra A. Quetiapine causing peripheral oedema. *Australas Psychiatry*. 2009; 17: 511–2.
-

