

Διαβητική κετοξέωση ως ανεπιθύμητη ενέργεια θεραπείας με ολανζαπίνη

M. Τσολάκη, Γ. Συμεωνίδης, Α. Κάζης

Γ΄ Νευρολογική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και
Β΄ Παθολογική Κλινική Δημοτικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης

Ψυχιατρική 2002, 13:222-227

Σποραδικές περιγραφές περιπτώσεων αποδίδουν στην ολανζαπίνη, όπως και σε άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα, πρόκληση υπεργλυκαιμίας και διαβητικής κετοξέωσης. Περιγράφεται περίπτωση γυναίκας 80 ετών, που ανέπτυξε διαβητική κετοξέωση με εστιακές επιληπτικές κρίσεις δεξιού άνω άκρου μετά από 10μηνη θεραπεία με ολανζαπίνη. Η ασθενής παρουσίαζε ανθεκτική στους SSRI κατάθλιψη με συνοδό κεφαλαλγία και χορηγήθηκε ολανζαπίνη, φάρμακο που θεωρείται ψυχοτρόπο, σε συνδυασμό με παροξετίνη, που ήδη έπαιρνε, για την αντιμετώπισή της. Δεν ανφέρθηκε ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Από το ατομικό ιστορικό, αναφέρθηκε υπέρταση και δύο αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια με ελαφρά ημιπάρεση αριστερά. Η ασθενής δεν ήταν ιδιαίτερα παχύσαρκη, ούτε αναφέρεται αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια χορήγησης της ολανζαπίνης. Λόγω της διαβητικής κετοξέωσης και του κόματος που παρουσίασε, νοσηλεύθηκε σε νοσοκομείο της πόλης μας. Με τη διακοπή της αγωγής και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σπάνιας

αυτής ανεπιθύμητης ενέργειας, η κλινική εικόνα της ασθενούς βελτιώθηκε, ενώ το σάκχαρο του αίματος έφτασε σε φυσιολογικά επίπεδα την 6^η ημέρα θεραπείας. Ο παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης της διαβητικής κετοξέωσης παραμένει αδιευκρίνιστος και πιθανόν να οφείλεται στην τροποποίηση της λειτουργικότητας υποδοχέων που έχουν σχέση με την πρόκληση αντοχής στην ινσουλίνη. Η ολανζαπίνη, όπως και άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα, μπορεί να προκαλέσει διαβητική κετοξέωση και επομένως συνίσταται η περιοδική παρακολούθηση του σακχάρου του αίματος και η έγκαιρη αντικατάσταση από άλλο ψυχοτρόπο ή αντιψυχωσικό, στην περίπτωση εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, για την πρόληψη της αναφερόμενης σοβαρής αυτής επιπλοκής.

Λέξεις ευρητηρίου : *υπεργλυκαιμία, διαβητική κετοξέωση, αντιψυχωσικά, ολανζαπίνη.*

Εισαγωγή

Είναι γνωστή η συσχέτιση της αντίστασης της ινσουλίνης και η δυσκολία ρύθμισης του σακχάρου του αίματος στα ψυχικά νοσήματα από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα.¹

Υπεργλυκαιμία μετά παό χορήγηση αντιψυχωσικών αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1964, μετά από χορήγηση παραγώγων της φαινοθειαζίνης. Πρόσφατα, η υπεργλυκαιμία έχει συνδεθεί κυρίως με τη χρήση της κλοζαπίνης και της ολανζαπίνης.

Τα περισσότερα περιστατικά μέχρι πολύ πρόσφατα, αφορούσαν την κλοζαπίνη.² Αν και η παθογένεια της υπεργλυκαιμίας δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί, μία μελέτη έδειξε ότι σακχαρώδη διαβήτη ανέπτυξε το 36%

των ασθενών με σχιζοφρένεια, οι οποίοι αντιμετωπίζονταν με κλοζαπίνη σε διάρκεια πέντε ετών.³

Εξάλλου, μία σχετικά πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι τον πρώτο χρόνο μετά την πρώτη εμφάνιση του πρώτου περιστατικού με υπεργλυκαιμία σχετιζόμενη με την ολανζαπίνη (1998) σημειώθηκαν 139 περιπτώσεις σακχαρώδους διαβήτη, που συσχετιζόταν με την ολανζαπίνη.⁴

Η αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας έδειξε ότι και η ρισπεριδόνη προκάλεσε διαβητική κετοξέωση και διαβήτη,⁶ ενώ και η κουετιαπίνη συσχετίστηκε με πρωτοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη.^{7,8} Οι αναφορές βέβαια αυτές είναι σπάνιες σε σχέση με αυτές της κλοζαπίνης και της ολανζαπίνης.

Περιγράφεται περίπτωση σοβαρής διαβητικής κετοξέωσης σε ασθενή με ανθεκτική κατάθλιψη, που συσχετίστηκε αιτιολογικά με λήψη ολανζαπίνης.

Περιγραφή περιπτώσεως

Γυναίκα ηλικίας 80 ετών, κάτοικος Θεσσαλονίκης, εισήχθη στη Β΄ Παθολογική Κλινική του ΓΠΝ «Άγιος Δημήτριος» λόγω εστιακής επιληπτικής κρίσης δεξιού άνω άκρου από πενθημέρου και καφεοειδείς εμετούς από το πρωί.

Από το ατομικό ιστορικό : Η ασθενής έπασχε από ανθεκτική κατάθλιψη, η οποία διεγνώσθη πριν πέντε χρόνια και πριν από την έναρξη της αντικαταθλιπτικής αγωγής υποδυόταν ψευδοάνοια. Χορηγήθηκε παροξετίνη αρχικά στη δόση των 20 mg την ημέρα, που στη συνέχεια αυξήθηκε μέχρι και 60 mg. Η κατάθλιψή της βελτιώθηκε, η άνοια εξαφανίστηκε, η ασθενής άρχισε να αυτοεξυπηρετείται και να ζει μόνη της. Κατά καιρούς, όμως, επισκεπτόταν τη γιατρό της, γιατί παρουσίαζε

έντονους πονοκεφάλους. Χορηγήθηκαν νεώτερα αντιεπιληπτικά στις ανάλογες δόσεις χωρίς αποτέλεσμα και στη συνέχεια, τον Ιανουάριο του 2001, χορηγήθηκε ολανζαπίνη 5 mg την ημέρα. Η νευροψυχολογική εκτίμηση τότε έδειξε : MMSE =23, CAMCOG =56, HDRS =13 και FRSSD =8. Η κεφαλαλγία υπεχώρησε και η ασθενής συνέχισε να παίρνει ολανζαπίνη, χωρίς να επικοινωνήσει με τη γιατρό επί 10 μήνες, διότι φοβόταν ότι αν σταματούσε το φάρμακο, θα παρουσίαζε πάλι κεφαλαλγίες που ήταν αφόρητες. Οι συγγενείς επίσης ανέφεραν δύο αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά το παρελθόν, με πάρεση άνω άκρου προ 4 και 2 ετών σε έδαφος αρτηριακής υπέρτασης. Δεν αναφέρθηκε ιστορικό παγκρεατίτιδος.

Από το οικογενειακό ιστορικό δεν αναφέρεται σακχαρώδης διαβήτης.

Στην αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε όψη πάσχοντος, έντονη απόπνοια οξόνης, αναπνοή βαθιά και συχνή, ξηρότητα βλεννογόνων και μειωμένη σπαργή δέρματος. Νευρολογική εξέταση : φυσιολογική.

Τα εργαστηριακά ευρήματα ήταν τα εξής : Λευκά : 17.400 (Π 79,8, Λ 17,1, ΜΜ 2,72, Ηώσιν. 0,053, Ηt 46,4, Ηb 15,4, PLT 283.000, ΤΚΕ 53, SGOT 14, SGPT 10, LDH 274, CPK 56, γ-GT 13, σάκχαρο : 787, mg/dL, ουρία 94, κρεατινίνη 1,26, Κ 6,1, Na 144, Ca 10,0, Ρ 3,5, αμυλάση 18, χολεριθρίνη ολ. 0,45, Άμεσως/Εμμεσως : 0,07/ 0,38. Γενική ούρων : ειδικό βάρος 1018, σάκχαρο ++, οξόνη ++, ερυθρά 6-8, πυοσφαίρια 10-12.

Καλλιέργεια ούρων : μύκητες >104. Καλλιέργεια κοπράνων : φυσιολογική χλωρίδα. Γλυκοζιλιωμένη αιμοσφαιρίνη 17,73, ΗbA_{1c} 13,8. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου : εκτεταμένη λευκοεγκεφαλοπάθεια, ιδίως δεξιά, υπερτασικής αιτιολογίας, αποτιτάνωση

βασικών γαγγλίων και καρωτίδων στο σιφώνιο, ατροφική διαμόρφωση εγκεφαλικού παρεγχύματος.

Στην απλή ακτινογραφία θώρακος, στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και στο υπερηχογράφημα της άνω κοιλίας δεν αναδείχθηκαν παθολογικά ευρήματα.

Με τη συνήθη θεραπευτική αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης, τη διακοπή της ολανζαπίνης και της παροξετίνης, τη χορήγηση φαινυτοΐνης (Epanutin amp. 1/ 2 x 3), η κλινική και εργαστηριακή εικόνα της ασθενούς βελτιώθηκε σταδιακά. Εξήλθε της κλινικής με αγωγή από του στόματος για τη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη.

Η ασθενής έκτοτε δεν επικοινωνήσε με την νευρολόγο της και έτσι, επειδή παρουσίαζε κεφαλαλγία, συνέχισε να παίρνει κατά περιόδους ολανζαπίνη, ενώ συγχρόνως έπαιρνε την από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή. Τυχαία, η νευρολόγος πληροφορηθήκε για την ιστορία της ασθενούς και δόθηκε εντολή τρεις μήνες μετά να σταματήσει και την ολανζαπίνη και την από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή. Στη συνέχεια, η ασθενής παραπονείτο για ζάλη, εμέτους και κεφαλαλγία και ετέθη ξανά σε αντικαταθλιπτική αγωγή χωρίς σημαντικές παρενέργειες.

Συζήτηση

Η αναφορά αυτής της περιπτώσεως παρουσιάζει τις εξής ιδιαιτερότητες, που θα πρέπει να σχολιασθούν. Η ασθενής δεν ήταν ψυχωσική, αλλά καταθλιπτική. Βιβλιογραφικά δεδομένα ότι η ολανζαπίνη βοηθά τους καταθλιπτικούς ασθενείς καθώς και η προσωπική μας καλή εμπειρία⁹ οδήγησαν τη σκέψη στη χορήγηση ολανζαπίνης, εφόσον δεν βοήθησαν ούτε τα αντικαταθλιπτικά (που ενδύκνεται στην ηλικία αυτή) ούτε τα νεώτερα αντιεπιληπτικά. Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά #

αρκεί να αναφέρουμε ότι η ασθενής, παρά την απαγόρευση χρήσης του φαρμάκου μετά την έξοδό της από την κλινική, συνέχισε να το παίρνει.

Ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη εμφανίζεται αυξημένος στους ψυχωσικούς ασθενείς (15,8% σε ηλικία άνω των 50 ετών) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (7,8%).¹⁰ δεν ισχυει το ίδιο για τους καταθλιπτικούς ασθενείς. Οι δύο από τις τρεις θεωρίες που ερμηνεύουν την αύξηση του σακχάρου του αίματος στους ψυχωσικούς – ψυχική νόσος, αύξηση βάρους, φαρμακευτική αγωγή- δεν ερμηνεύουν την διαβητική κετοξέωση που παρατηρήθηκε στην ασθενή μας, διότι ούτε έπασχε από ψύχωση ούτε αυξήθηκε το βάρος της. Η μόνη επομένως συσχέτιση παραμένει η φαρμακευτική αγωγή. Παροξετίνη ελάμβανε τουλάχιστον επί 5ετία, υποβαλλόταν σε αντιυπερτασική αγωγή τουλάχιστον επί 4 έτη, ενώ ολανζαπίνη ελάμβανε κατά τους τελευταίους 10 μήνες.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν σακχαρώδη διαβήτη μετά από διάστημα 8 ημερών έως 17 μηνών από την έναρξη της θεραπείας, χωρίς να υπάρχει συσχέτιση με την δόση του φαρμάκου, παρά την πρό του αντιθέτου εκφρασθείσα άποψη. Επομένως, το διάστημα των 10 μηνών είναι εύλογο χρονικό διάστημα εμφάνισης της αναφερόμενης επιπλοκής.

Η ασθενής, όπως πολλοί ασθενείς στην Ελλάδα, δεν είχε συχνή επικοινωνία με την γιατρό της. Αυτό την οδήγησε σε αυτή τη βαριά κατάσταση, που χρειάστηκε νοσηλεία στο νοσοκομείο. Πιθανώς παρουσίαζε συμπτώματα διαβήτου αρκετό καιρό πριν από την εμφάνιση της διαβητικής κετοξέωσης, αλλά δεν έδωσε ιδιαίτερη σημασία και έτσι οδηγήθηκε στο νοσοκομείο σε κωματώδη κατάσταση. Ακόμη και οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις δεν κινητοποίησαν την ασθενή, αλλά και τους συγγενείς της, επί 4 ολόκληρες ημέρες. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να μας προβληματίσει σε

σχέση με τη χορήγηση φαρμάκων που έχουν κίνδυνο σοβαρό ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που δεν έχουν στενή επικοινωνία με το γιατρό τους και παρακολούθηση.

Τα ερωτήματα που προκύπτουν από την παρουσίαση της ανωτέρω περιπτώσεως, αλλά και από τη διεθνή βιβλιογραφία, είναι τα εξής :

1^ο ερώτημα : Για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να χορηγείται η ολανζαπίνη ; Είναι γνωστό ότι οι ψυχώσεις, κατά κανόνα, είναι χρόνια νοσήματα και ως εκ τούτου χρειάζονται μακρόχρονη θεραπεία. Τα συμβατικά αντιψυχωσικά, όπως η αλοπεριδόλη, φαίνεται ότι δεν προκαλούν μεγάλη αύξηση βάρους, ιδιαίτερη αύξηση του δείκτη σωματικής μάζας και σημαντική αύξηση των επιπέδων λεπτίνης.¹¹ Από την άλλη πλευρά, γενικώς τα «άτυπα» ή δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά – κλοζαπίνη, ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη και κουετιαπίνη – εμφανίζουν πλεονεκτήματα έναντι των συμβατικών αντιψυχωσικών. Παρουσιάζουν μειωμένη επίπτωση οξέων κινητικών συνδρόμων – δυστονίας, παρκινσονισμού, ακαθησίας, όψιμης δυσκινησίας – και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στα «θετικά» (ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες) και «αρνητικά» (απάθεια, κοινωνική απόσυρση, αμβλύ συναίσθημα) συμπτώματα των ασθενών, καθώς επίσης δεν επηρεάζουν τις νοητικές λειτουργίες που ήδη παρουσιάζουν προβλήματα και οι διαταραχές τους αποτελούν πυρηνικό σύμπτωμα της σχιζοφρένειας. Επίσης, προκαλούν περιορισμένη αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης. Έχοντας υπόψη μας όλα αυτά τα πλεονεκτήματα αλλά και τα μειονεκτήματα – αύξηση βάρους, σακχαρώδης διαβήτης, αύξησης τριγλυκεριδίων¹² -, συνίσταται στενότερη παρακολούθηση των ασθενών που βρίσκονται σε θεραπεία με ολανζαπίνη για όσο χρονικό διάστημα το φάρμακο αυτό είναι απαραίτητο.

2^ο ερώτημα : Φαίνεται ότι η ολανζαπίνη σε συνδυασμό με τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης μπορεί να βοηθήσει τους καταθλιπτικούς ασθενείς που δεν απαντούν σε μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά. Ως ψυχοτρόπο φάρμακο, φαίνεται ότι βοηθάει σε αρκετές ψυχικές διαταραχές. Από τη διεθνή βιβλιογραφία, φαίνεται ότι ο συνδυασμός αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης και ολανζαπίνης βελτιώνει περισσότερο την ανθεκτική μείζονα κατάθλιψη από ότι μόνον ο αναστολέας ή μόνον η ολανζαπίνη.¹³ Έχοντας υπόψη μας τα θετικά και τα αρνητικά του φαρμάκου ή των συνδυασμών του με άλλα φάρμακα, πόσο εύκολα μπορούμε να το χρησιμοποιούμε; Η απάντηση είναι δύσκολη, εάν αναλογισθούμε ακόμη την πιθανή αλληλεπίδραση στον μεταβολισμό των συγχορηγηθέντων ψυχοφαρμάκων όπως στην περίπτωση της ασθενούς μας (παροξετίνη και ολανζαπίνη) μέσω των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Βέβαια, η παροξετίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του ισοενζύμου CYP2D6, ενώ η ολανζαπίνη μέσω του CYP1A2.^{14,15} Έτσι, ο μειωμένος μεταβολισμός των παραπάνω φαρμάκων ως αρνητική συνέπεια της αλληλεπίδρασης στο επίπεδο του κυτοχρώματος P450 και η συνεπαγόμενη αύξηση του επιπέδου των φαρμάκων δεν θα πρέπει να θεωρηθεί ως πιθανή εκδοχή.

3^ο ερώτημα : Υπάρχουν ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ολανζαπίνη και δεν θέλουν να την σταματήσουν, έστω κι αν έχουν πάρει βάρος, έστω και αν εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη, διότι άλλαξε η ζωή τους και κρίνουν ότι η ποιότητα της ζωής τους δεν εξαρτάται από τη αύξηση του βάρους τους ή την εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη, αλλά κυρίως από το νόσημα που οτις βασάνιζε πολύ καιρό και δεν βοηθήθηκαν με τα άλλα φάρμακα. Πώς μπορούμε να αντιμετωπίσουμε τους ασθενείς αυτούς;

Ίσως η συνεργασία με ενδοκρινολόγο ή διαβητολόγο να μπορούσε να λύσει το πρόβλημα.

4^ο ερώτημα : Το κόστος της θεραπείας με ολανζαπίνη είναι υψηλό. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την έναρξη της θεραπείας του ασθενούς. Διεθνής αρχή είναι ότι το όφελος του ασθενούς ζυγίζει πάντα περισσότερο από το κόστος.

5^ο ερώτημα : Κατόπιν όλων τα ανωτέρω, θα πρέπει η ολανζαπίνη να θεωρείται ως πρώτη επιλογής φάρμακο στην αντιμετώπιση των ψυχώσεων ή και άλλων ψυχιατρικών καταστάσεων ; Η απάντηση θα εξαρτηθεί από τα αποτελέσματα συγκριτικών μελετών, οι οποίες θα δείξουν, εάν η συχνότητα της εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η κετοξέωση μετά από τη χορήγηση ολανζαπίνης, είναι παρόμοια με εκείνη των άλλων «άτυπων» αντιψυχωσικών. Ωστόσο, αν τα άλλα «άτυπα» ή δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά δεν προσφέρουν ικανοποιητικό αποτέλεσμα, τότε η χορήγηση της ολανζαπίνης κρίνεται απαραίτητη, εφόσον ο ασθενής θα παρακολουθείται στενά.