ЕЛЕКТРОЛИТНИ ПОРЕМЕЋАЈИ ПОВЕЗАНИ СА РИСПЕРИДОНОМ КОД ПСИХОТИЧНИХ ПАЦИЈЕНАТА

Тања С. Перић, Слободан М. Јанковић

Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу

ELECTROLYTE DISORDERS ASSOCIATED WITH RISPERIDONE IN PSYCHOTIC PATIENTS

Tanja S. Perić, Slobodan M. Janković

Medical Faculty, University of Kragujevac

Примљен/Received: 30.11.2010.

Прихваћен/Accepted: 14.4.2011.

СКРАЋЕНИЦЕ:

АДХ - Антидиуретски хормон

ИПЗ - инозитол трифосфат, секундарни гласник

иРНК - информациона РНК

НМС - Неуролептични малигни синдром

СИАДХ - Синдром неприкладног лучења антидиуретског хормона

САЖЕТАК

Електролитни поремећаји су често пратиоци основног психијатријског обољења, а понекада су узроковани примењеном терапијом. Спровели смо систематски преглед медицинске литературе како бисмо открили објављене случајеве поремећаја електролита повезаних са употребом рисперидона. Претраживане су базе "Medline" и "Scopus" и прегледано је 317 радова у којима се појављују кључне речи: risperidone, hyponatremia, hypernatremia, hypokalemia, hyperkalemia, hypocalcemia и hypercalcemia. Обухваћени радови су спадали у категорије: оригинални научни рад, приказ случаја, преглед литературе и писма уредништву. Пронађени су случајеви и студије о могућој повезаности рисперидона и хипонатремије, рисперидона и хипокалемије, као и рисперидона и хипокалцемије. Поред

спорадичних случајева рисперидоном изазваних електролитних поремећаја, због опречних мишљења и резултата других студија, не може се са сигурношћу рећи да та веза заиста постоји. Потребна су даља истраживања да би се доказала и објаснила повезаност рисперидона и електролитних поремећаја.

Кључне речи: рисперидон, хипонатремија, хипокалемија, хипокалцемија

ABSTRACT

Primary psychiatric disorders are frequently associated with electrolyte disorders, which could be caused by medication. We performed a systematic review of the literature in order to discover published cases of electrolyte disorders associated with risperidone use. The databases Medline and Scopus were searched and 317 publications were retrieved containing the following keywords: risperidone, hyponatremia, hypernatremia, hypokalemia, hyperkalemia, hypocalcemia and hypercalcemia. We included in our review the following publication types: the original scientific research, case reports, review of literature and letters to the editor. Case reports and observational studies associating risperidone with hyponatremia or hypokalemia, as well as with hypocalcemia were found. In spite of sporadic case reports of risperidone induced electro-

lyte disorders, conflicting opinions and results of other studies question the certainty of this association. Further research is necessary to confirm and enlighten the association between risperidone and electrolyte disorders.

Key Words: risperidone, hyponatremia, hypokalemia, hypocalcemia

УВОД

Електролитни поремећаји код психијатријских пацијената на болничком лечењу често су пратиоци основног обољења, а понекада су условљени примењеном терапијом. Преваленца ових поремећаја варира у зависности од коришћене методе анализе, примењене терапије, као и придружених обољења. Учесталост хипонатремије на пријему у психијатријску установу износи 7,6% случајева, при чему се чешће јавља код мушкараца (10,7%) у односу на жене (6,9%), код пацијената у четвртој декади живота и веома старих¹. У чак 70% случајева психијатријских обољења праћених хипонатремијом, дијагноза је шизофренија². Хипокалемија постоји код чак 11,35% психијатријских пацијената, од којих је 35% на терапији антипсихотика³. У популацији хроничних пацијената, која обухвата и психијатријски оболела лица, учесталост хиперкалемије код пацијената који се лече на психијатријским клиникама износи 0,7%, а хипомагнемије 12,5%⁵.

Поремећаји електролита узроковани рисперидоном, атипичним антипсихотиком који делује на допаминергичке Д2 и Д3, као и алфа 1 и неколико серотонергичких рецептора⁶, могу се наћи у неколико радова који упућују на могућу појаву, пре свега хипокалемије и хипонатремије, као последице коришћења рисперидона. Међутим, осим пријаве спорадичних случајева и указа о могућој корелацији ових варијабли, нема конкретних ставова, нити детаљног објашњења таквог следа догађаја. Електролитни поремећаји као последица терапије рисперидоном од посебног су значаја, обзиром да могу довести до озбиљних компликација, као што су вентрикуларна тахикардија и застој срца⁷⁻¹¹. Познато је да рисперидон изазива продужење QT интервала и "torsades de pointes" тахикардију која може бити са фаталним исходом⁷⁻¹¹, готово уколико је удружена са хипокалемијом. Поред тога, развој електролитних поремећаја представља и значајан економски терет. У Сједињеним Америчким Државама го-

дишње се издвоји^{1,6-3,6} милијарди долара само за лечење хипонатремије пацијената¹².

У погледу осталих антипсихотика, могу се наћи радови о повезаности литијума, халоперидола, карбамазепина и окскарбазепина са хипонатремијом, као и литијума са хиперкалемијом и хиперпаратироидизмом. Постоји већи број радова о повезаности антидепресива, селективних инхибитора серотонина (пароксетин, ексцилопрам) и хипонатремије.

Циљ овог рада је да прикаже и покуша да објасни повезаност терапије рисперидоном и различитих електролитних поремећаја.

МЕТОД

Претражене су две базе научних публикација: "Medline" и "Scopus", при чему је обухваћен период од 1995. до 2010. године. Коришћене кључне речи су: "risperidone", "hyponatremia", "hypernatremia", "hypokalemia", "hyperkalemia", "hypocalcemia" и "hypercalcemia". Прегледано је укупно 317 радова у којима су пронађене ове кључне речи.

Употребом кључних речи "risperidone and hypocalcemia" у бази "Medline" пронађена су два рада, док је у бази "Scopus" пронађено 19 радова. Коришћењем кључних речи "risperidone and hypercalcemia" у бази "Medline" није пронађен ниједан рад, док су у бази "Scopus" пронађена 23 рада. Кључне речи "risperidone and hypokalemia" пронађене су у 5 радова у бази "Medline" и у 53 рада у бази "Scopus". Употребом кључних речи "risperidone and hyperkalemia" у бази "Medline" нису пронађени радови, док је у бази "Scopus" пронађено 16 радова. Претраживањем базе "Medline" пронађене су кључне речи "risperidone and hyponatremia" у 9 радова, док су у бази "Scopus" пронађена 173 рада. Кључне речи "risperidone and hypernatremia" пронађене су у 14 радова у бази "Scopus" и у 3 рада у бази "Medline".

Није било ограничења у погледу језика којим су писани радови, али су узете у обзир само студије у хуманој популацији. Врсте публикације које су обухваћене су: оригинални научни рад, приказ случаја, преглед литературе и писма уредништву. Искључени су необјављени радови, радови на животињама и прегледни чланци који нису систематски.

РЕЗУЛТАТИ

Хипонатремија и рисперидон

Претраживањем литературе пронађена су 3 случаја повезаности рисперидона и хипонатремије^{13,14}, при чему су два случаја предозирања рисперидоном била праћена и хипокалемијом и ЕКГ поремећајима¹³. У сва три случаја рисперидоном изазване хипонатремије, рисперидон је био једини примењен лек. Пацијенти су били стари 21 годину¹³ и 48 година¹⁴, а о трећем пацијенту нису наведени детаљни подаци. У првом случају реч је о особи женског пола, док је у другом случају у питању био мушкарац. Обоје су имали психозу и покушај самоубиства у анамнези. У оба случаја, преглед је показао да су у добром физичком стању, стабилних виталних функција. Пацијенти нису имали полидипсију и нису користили алкохол и друге лекове. Дужина коришћења рисперидона била је у првом случају 14 дана у дози од 6 mg дневно¹⁴, а у другом два месеца, уз тровање дозом од 120 mg (60 таблета од 2 mg) два часа пре манифестовања хипонатремије¹³. Серумски ниво рисперидона није био познат. Ниво измереног натријума кретао се од 110 mmol/l¹⁴, до 125 mmol/l¹³, док је код тровања хипонатремија била праћена и хипокалемијом у оба случаја (3,4 mmol/l и 2,9 mmol/l)¹³ и хипомагнезмијом у једном случају (0,62 mmol/l)¹³. Пратећи ЕКГ поремећаји укључују продужење QT интервала (400 ms и 565 ms) у оба случаја тровања (предозирања)¹³.

Постоје подаци о коришћењу рисперидона у терапији полидипсије, где се није показао као нарочито ефикасан, што је довело до развоја хипонатремије и синдрома неприкладног лучења антидиуретског хормона (СИАДХ)¹⁵⁻¹⁷. Такође, може се пронаћи један случај рисперидоном индукованог неуролептичног малигног синдрома (НМС) праћеног хипонатремијом¹⁸.

Насупрот претходним наводима, постоји истраживање које је показало да не постоји статистички значајна корелација ($p=0,08$)¹⁹ између терапије антипсихотикима, укључујући рисперидон и хипонатремије. Истраживање је обухватило 312 пацијената преважно са психотичним поремећајима (84%) који су били на антипсихотичној терапији, од чега је 50 пацијената било на монотерапији рисперидоном. Испитивана је улога појединих антипсихотика у настанку хипонатремије, као и специфична веза између серумског нивоа натријума и дозе антипсихотика. Резулта-

ти су показали да високе стопе хипонатремије код оболелих од шизофреније нису повезане са употребом антипсихотичних лекова¹⁹.

Хипокалемија и рисперидон

Повезаност хипокалемије и рисперидона постоји у 2 случаја већ поменутог предозирања рисперидоном и праћена је продужењем QT интервала¹³. Учесталост јављања хипокалемије код шизофрених пацијената лечених антипсихотикима у акутној фази болести (рисперидон, 14 пацијената, оланзапин, 16 пацијената, халоперидол, 12 пацијената, комбинована терапија 26 пацијената) била је 35% (19 пацијената)²⁰. Директна веза између рисперидона и хипокалемије није доказана

Хипокалцемија и рисперидон.

Хипокалцемија узрокована рисперидоном (OR 4,10 95%CI 1,42-11,81, $p=0,009$) пронађена је у 8 случајева истраживања спроведеног у Клиничком центру Крагујевац, при чему се истиче јачи групни ефекат антипсихотика (промазин, хлорпромазин, рисперидон, халоперидол) у односу на само дејство рисперидона (OR 5,03 95%CI 2,00-12,65, $p=0,001$). Ова студија показала је значајну везу између хипокалцемије и рисперидона, али је имала и својих ограничења: техничких (није одређен ниво лека у серуму), у самом дизајну (немогућност коришћења плацеба, честе измене дозе лека) и величини групе испитаника (мали број случајева и велики број потенцијалних варијабли)¹².

Противно претходној студији постоје два истраживања у којима није било позитивних резултата о повезаности рисперидона и промене нивоа калцијума у серуму. Истраживање које је обухватило 56 пацијената са дијагнозом параноидне шизофреније на терапији рисперидоном и халоперидолом није показало статистички значајну везу између ове две варијабле²¹. Такође, истраживање које је спроведено на 60 пацијената, од којих је 26 било третирано рисперидоном, није показало статистички значајну разлику средњих серумских вредности калцијума и фосфата, али је њихова концентрација у 24-оро часовном урину била нижа у односу на контролну групу. Није било разлике између група третираних рисперидоном и оланзапином²².

Претраживањем нама доступне литературе нисмо могли наћи нове конкретне случаје удружености хипокалцемије и рисперидона, али постоје радови у којима се наво-

ди обазривост при примени рисперидона и клозапина у терапији хипопаратироидизма праћеног хипокалцемијом²³, и рисперидона у терапији тумора паратироидне жлезде праћеног хиперкалцемијом и психотичним поремећајем²⁴.

ДИСКУСИЈА

Синдром неприкладног лучења антидиуретског хормона (СИАДХ) први пут је описан 1957. године и повезан је са многим лековима и болестима²⁵. Карактерише се учесталим ослобађањем антидиуретског хормона (АДХ) из задњег режња хипофизе, што доводи до смањене способности излучивања разблаженог урина. Унешена течност се задржава у организму, долази до ширења екстрацелуларног простора и хипоосмоларности серума. Синдром се манифестује слабошћу, летаргијом, главобољом, анорексијом и повећањем тежине, а у тежим случајевима и конфузијом, конвулзијама, комом и смрћу²⁶. Лековима изазван СИАДХ описан је код терапије вазопресином и аналозима, диуретика типа тиазида, хлорпропамидом, карбамазепином, антипсихотикама, антидепресивима и нестероидним антиинфламаторним лековима²⁷. Покретањем овог синдрома, рисперидон би могао изазвати хипонатремију¹⁴⁻¹⁷.

Будући да постоје случајеви СИАДХ праћени хипокалемијом²⁸, рисперидоном изазвана хипокалемија могла би се такође објаснити овим синдромом. Други механизам продукције хипокалемије могао би бити и прерасподела калијума између екстраћелијске и интраћелијске течности. Познато је да рисперидон изазива продужење QT интервала⁷⁻¹¹, али овај ЕКГ поремећај није увек праћен хипокалемијом. Као разлог оваквих ЕКГ поремећаја наводи се комбинована блокада брзих Икр и одложених Икс калијумских струја⁸. До промене струја кроз калијумске канале хипоталамуса рисперидон може довести и мењајући ниво експресије иРНК за поједине компоненте K⁺ канала²⁹.

Антагонизам допаминергичких D2 рецептора унутар тубулоинфундибуларног система изазива хиперпролактинемију³⁰. Хиперпролактинемија изазвана атипичним антипсихотикама је дозно зависна и може изазвати, нарочито код жена, хипогонадизам. Допаминергичка блокада може директно, мењањем жеља и награда, или индиректно, изазивањем хиперпролактинемије, имати негативан утицај на сексуалну функцију. Преваленца сексуалне

дисфункције изазване атипичним антипсихотикама је висока (18% до 96%). Аменореја се јавља код 30% пременопаузалних жена лечених рисперидоном³¹. Хиперпролактинемија и хипогонадизам повезани су са смањеном густином кости и смањењем депоа калцијума у костима³², што може бити један од механизма рисперидоном изазване хипокалцемије.

Други могући механизам изазивања хипокалцемије рисперидоном била би измена калцијума између ћелијских одељака и замена калцијум зависних сигналних путева у ћелији. Рисперидон и други антипсихотици (халоперидол, клозапин) мењају ниво калмодулина, калмодулин зависне протеин киназе и калцинеурина у мозгу³³. Такође, дејством на C100B секрецију у мозгу, који је калцијум везујући протеин који регулише цитоскелет и пролиферацију астроцита³⁴, и дејством на његову секрецију у неможданом ткиву³⁵, могло би се утицати на расподелу калцијума у организму.

Делујући на 5HT₂ рецепторе на тромбоцитима, активира се секундарни гласник ИПЗ што доводи до повећања вредности калцијума у ћелији и на тај начин промене интра/екстра-ћелијске концентрације калцијума. Нађена је статистички значајна разлика између максималне промене концентрације калцијума у цитоплазми код пацијената третираних рисперидоном и контролне групе ($p=0,03$)³⁶. Такође, дејство антипсихотика на 5HT₃ рецепторе мезо-кортико-лимбичког пута у мозгу доводи до инхибиције натријумских и калцијумских улазних струја и смањења интраћелијског калцијума, мада се антагонистичко дејство рисперидона на рецепторску кинетику у овом истраживању показало као незадовољавајуће³⁷.

На основу изнетих података, може се закључити да постоје спорадични случајеви рисперидоном изазваних електролитних поремећаја, као и публикације које то не подржавају. Даља истраживања су потребна како би се доказала и објаснила повезаност рисперидона и електролитних поремећаја.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oledzka-Oreziak M, Wozniak P, Wciorka J, Wardyn K. Hyponatremia - A silent enemy of patients with mental disorders? Incidence and risk factors for hyponatremia on admission to psychiatric hospital. *Family Med Prim Care Rev* 2007; 9: 548-51.
2. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic-induced hyponatraemia:

- a systematic review of the published evidence. *Drug Saf* 2010; 33: 101-14.
3. Trojak B, Astruc K, Pinoit JM, et al. Hypokalemia is associated with lengthening of QT interval in psychiatric patients on admission. *Psychiatry Res* 2009; 169: 257-60.
4. Harrison G. Hypercalcaemia in a psychogeriatric population. *Br J Psychiatry* 1983; 142: 384-7.
5. Lum G. Hypomagnesaemia in acute and chronic care patient populations. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 827-30.
6. Gerlach J. New antipsychotics: classification, efficacy, and adverse effects. *Schizophr Bull* 1991; 17: 289-309.
7. Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* 2003; 74: 291-306.
8. Raviña T, Raviña P, Gutierrez J. Acquired long QT syndrome: Risperidone-facilitated triggered activity and Torsades de Pointes during complete AV block I. *Int J Cardiol* 2007; 116: 416-20.
9. Correll CU, Frederickson AM, Figen V, et al. The QTc interval and its dispersion in patients receiving two atypical antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 23-7.
10. Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 171-6.
11. Hondeghem LM. Use and abuse of QT and TRIaD in cardiac safety research: importance of study design and conduct. *Eur J Pharmacol* 2008; 584: 1-9.
12. Zornic N, Radojevic DJ, Jankovic S, et al. Monitoring of drug-associated electrolyte disturbances in a hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 1026-33.
13. Lo Vecchio F, Hamilton RJ, Hoffman RJ. Risperidone overdose. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 95-6.
14. Whitten RJ, Ruehler VL. Risperidone and hyponatremia: a case report. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9: 181-3.
15. Akefeldt A. Water intake and risk of hyponatraemia in Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2009; 53: 521-8.
16. Kawai N, Baba A, Suzuki T. Risperidone failed to improve polydipsia-hyponatremia of the schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 107-10.
17. Bersani G, Pesaresi L, Orlandi V, Gherardelli S, Pancheri P. Atypical antipsychotics and polydipsia: a cause or a treatment? *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 103-7.
18. Lee MS, Lee HJ, Kim L. Case of delayed NMS induced by risperidone. *Psychiatr Serv* 2000; 51: 254-5.
19. Jessani M, Montgomery J, Fedde JD, Josiassen RC. Lack of association between antipsychotics and hyponatremia in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 83: 307-9.
20. Nagamine T. Abnormal laboratory values during the acute and recovery phases in schizophrenic patients: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 281-8.
21. Nechifor M, Vaideanu C, Palamaru I, Borza C, Mindreici I. The influence of some antipsychotics on erythrocyte magnesium and plasma magnesium, calcium, copper and zinc in patients with paranoid schizophrenia. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 549S-51S.
22. Wyszogrodzka-Kucharska A, Rabe-Jabłońska J. Calcium balance and regulation in schizophrenic patients treated with second generation antipsychotics. *Psychiatr Pol* 2005; 39: 1157-71.
23. Ousley O, Rockers K, Dell ML, Coleman K, Cubells JF. A review of neurocognitive and behavioral profiles associated with 22q11 deletion syndrome: implications for clinical evaluation and treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9: 148-58.
24. Watson LC, Marx CE. New onset of neuropsychiatric symptoms in the elderly: possible primary hyperparathyroidism. *Psychosomatics* 2002; 43: 413-7.
25. Siegler EL, Tamres D, Berlin JA, Allen-Taylor L, Strom BL. Risk factors for the development of hyponatremia in psychiatric inpatients. *Arch Intern Med* 1995; 155: 953-7.
26. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Saf* 1995; 12: 209-25.
27. Chan TY. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging* 1997; 11: 27-44.
28. Padfield PL, Morton JJ. Potassium in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Postgrad Med J* 1979; 55: 721-2.
29. Ota M, Nakashima A, Kaneko YS, Mori K, Takami G, Ota A. Risperidone reduces mRNA expression levels of Sulfonylurea Receptor 1 and TASK1 in PC12 cells. *Neurosci Lett* 2007; 412: 254-8.
30. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36: 143-64.
31. Haefliger T, Bonsack C. Atypical antipsychotics and sexual dysfunction: five case-reports associated with risperidone. *Encephale* 2006; 32: 97-105.
32. Meaney AM, O'Keane V. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables. *Schizophr Res* 2007; 93: 136-43.
33. Rushlow WJ, Seah C, Sutton LP, Bjelica A, Rajakumar N. Antipsychotics affect multiple calcium calmodulin dependent proteins. *Neuroscience* 2009; 161: 877-86.
34. Quincozes-Santos A, Abib RT, Leite MC, et al. Effect of the atypical neuroleptic risperidone on morphology and S100B secretion in C6 astroglial lineage cells. *Mol Cell Biochem* 2008; 314: 59-63.
35. Holtkamp K, Bühren K, Ponath G, et al. Serum levels of S100B are decreased in chronic starvation and normalize with weight gain. *J Neural Transm* 2008; 115: 937-40.
36. Ereshefsky L, Riesenman C, True JE, Javors M. Serotonin-mediated increase in cytosolic [Ca⁺⁺] in platelets of risperidone-treated schizophrenia patients. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 101-6.
37. Rammes G, Eisensamer B, Ferrari U, et al. Antipsychotic drugs antagonize human serotonin type 3 receptor currents in a noncompetitive manner. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 846-58.