

HEMATOLOŠKI ZAPLETI PRI PSIHOTROPNIH ZDRAVILIH

Rok Tavčar

UVOD

Psihotropna zdravila (antipsihotiki, antidepresivi, anksiolitiki in druga zdravila) nedvomno predstavljajo pomembno in navadno nenadomestljivo osnovo obravnave in zdravljenja duševnih motenj. Kot vsaka druga snov imajo poleg želenih učinkov tudi nekatere neželene. Med slednjimi zavzemajo pomembno mesto prav hematološki zapleti. Ti so pomembni zaradi možnosti neugodnega poteka, ki (sicer zelo redko) pri posebej hudi obliki lahko celo ogrozi bolnikovo življenje (1). Večinoma pa hematološke posledice zdravljenja niso tako hude, zato jih je tudi težko pravočasno prepoznati, kar še posebej velja za obdobje, ko so v asimptomatski fazi. V takem primeru se orientiramo zlasti po laboratorijskih izvidih, zato velja na kratko ponoviti številčne vrednosti normalnega območja hematoloških parametrov, ki veljajo v Kliničnem centru Ljubljana (Tabela 1).

Tabela 1: Normalne vrednosti hemograma:

levkociti	4,0-10,0 x 10 ⁹ /l,
nevtrofilci	2,0-7,0 (40-70 %),
limfociti	2,0-5,0 (20-50 %),
monociti	0,5-1,2 (5-12 %),
eozinofilci	0,01-0,06 (1-6 %),
bazofilci	0,0-0,01 (<1 %),
eritrociti	4,2-6,1 x 10 ¹² /l,
trombociti	130-400 x 10 ⁹ /l.

Najpogostejša hematološka zapleta sta zmanjšanje koncentracije levkocitov (L) oziroma levkopenija ($L < 3,5 \times 10^9/l$), v redkih primerih pa tudi agranulocitoza oziroma veliko zmanjšanje koncentracije nevtrofilnih granulocitov (N). O agranulocitozi govorimo, če je koncentracija N nižja od $0,5 \times 10^9/l$. V nekaterih primerih se lahko pojavi tudi levkocitoza, trombocitopenija, limfopenija, eozinofilija, bazofilija. Poleg navedenih sprememb koncentracije krvnih celic pa ne gre pozabiti tudi na možnost koagulopatij, torej sprememb v mehanizmu strjevanja krvi (1).

Znana sta naslednja mehanizma okvar krvotvornega sistema zaradi zdravil (2):

- aminopironski tip (verjetno gre za imunski mehanizem okvare, nastane senzibilizacija, klinično opazimo hiter padec L, takoj se pojavi mrzlica in vročina);
- fenotiazinski tip (opazimo postopno zniževanje koncentracije L, mrzlica in vročina se pojavita šele ob bakteremiji, torej pozno).

Poudariti velja, da odvisnost nastanka okvare od odmerka ni nujna!

Viri podatkov o hematoloških (in drugih) neželenih učinkih novega zdravila so v glavnem klinični poskusi pred registracijo, ki pa so trajali le omejen čas, vključeno je bilo omejeno, razmeroma majhno število bolnikov, pri katerih je bila opravljena stroga selekcija že ob vključitvi, tako da ne odražajo nujno vsakdanje klinične prakse. Po registraciji zdravila na tržišču je glavni vir informacij postmarketinško spremljanje in (bolj ali manj redno in natančno) prijavljanje neželenih učinkov proizvajalcu in pooblaščen državnih instituciji (v Sloveniji je to Center za zastrupitve Kliničnega centra Ljubljana). Objavljene ugotovitve in izkušnje pri zdravljenju bolnikov ("case reports") so tudi lahko koristne, njihova slabost pa je razmeroma malo objavljenih poročil in (ponavadi) polifarmacija, saj je včasih težko oceniti, katero izmed več predpisanih zdravil je zares povzročilo neželeni učinek.

Tabela 2: Zdravila, ki okvarjajo krvotvorni sistem (2):

analgetiki (aminofenazon, fenilbutazon);
antipsihotiki (klorpromazin, klozapin);
sulfonamidi (kotrimoksazol, hidroklortiazid);
antibiotiki (ampicilin, kloramfenikol, klindamicin, kloksacilin, metronidazol ...);
citostatiki, tuberkulostatiki, tireostatiki;
antikonvulzivi, antihistaminiki;
ostalo (propranolol, triciklični antidepresivi, mianserin).

Kako se je moč izogniti neželenim hematološkimi učinkom zdravil? Pomemben je že izbor zdravila, pri katerem si pomagamo z anamnezo, kliničnim pregledom in ustreznimi preiskavami. Potrebno je dobro poznavanje in seveda tudi upoštevanje priporočil proizvajalca zdravila, ob morebitnem predpisovanju več zdravil pa je osnovno pravilo, da se ne smejo kombinirati hematotoksična zdravila (2).

Pogostnost hematoloških zapletov je po literaturi zelo različna. Litvak in Kaebing (3) sta 15 let zbirala podatke o 11000 sprejemih na univerzitetno kliniko. Od njih je 6000 bolnikov imelo predpisane psihofarmake. Pri 1100 bolnikih se je pojavila levkopenija. Za 81 bolnikov so bili na voljo natančni podatki glede zdravljenja, in sicer je bilo 30 bolnikov brez medikamentozne terapije, 41 bolnikom so bili predpisani fenotiazini, 13 bolnikom pa druga zdravila.

Najbolj znani so podatki za klopapin (4). Zdravilo je bilo odkrito že leta 1958, od 1972 pa je bilo v klinični praksi. Že leta 1975 so na Finskem opisali, da se je pri 16 od 1600 bolnikov pojavila granulocitopenija, pri 13 od 16 pacientov se je stanje poslabšalo do agranulocitoze, tako da je 8 od teh 13 bolnikov umrlo (5). Ta poročila so povzročila umik zdravila z nekaterih tržišč (vendar ne Slovenije), proizvajalec pa je uvedel obvezno spremljanje krvne slike (4). Ob upoštevanju previdnostnih ukrepov se je pokazalo, da je zdravljenje s klopapinom dovolj varno, tako da je sledila leta 1990 ponovna uvedba klopapina v ZDA.

Med hematološkimi učinki klopapina je najpogostejša levkopenija, ki je v veliki večini primerov prehodna in benigna, v zelo redkih primerih pa je možen prehod v agranulocitozo (6). Pogostnost agranulocitoze je po podatkih iz literature okoli 0,8 % v prvem letu in 1,4 % v prvih 18 mesecih po uvedbi zdravila (7). Po dostopnih podatkih smo se v Sloveniji z agranulocitozo ob zdravljenju s klopapinom (v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili) nazadnje srečali v letu 2001, vendar ni prišlo do hujših zapletov in se je stanje po ob ustreznih hematoloških obravnavi hitro izboljšalo. Redkejša je aplastična anemija, v klinični praksi pa se razmeroma pogosto najde tudi levkocitoza (predvsem eozinofilija). Agranulocitoza je pri klopapinu najpogostejša (85 %) v prvih 18 tednih zdravljenja (vrh 6. do 18. teden), pogosteje pri starejših, ženskah, otrocih (4 od 21%), črncih, bolnikih z Mb. Parkinson. Proizvajalec predpisuje obvezne kontrole krvi (L, DKS) ves čas zdravljenja (6). V Sloveniji velja naslednja shema: kontrole krvne slike tedensko prvih 18 tednov zdravljenja, nato pa mesečno ves čas zdravljenja oziroma takoj ob znakih infekcije (8). Raziskave so pokazale, da predpisano shemo psihiatri v glavnem upoštevajo (9). Predpisana je tudi shema ukrepov ob določenih vrednostih L in N, ki obsega različne ukrepe glede na teže klinične slike in laboratorijskih vrednosti. Podatke o posameznih ukrepih je moč najti pri proizvajalcu in tudi

v informacijah, ki so priložene zdravilu, bili pa so tudi večkrat predstavljeni v strokovni literaturi (8, 10). V nekaterih centrih obstaja tudi možnost merjenja G-CSF (faktorja stimulacije granulocitnih kolonij), iz česar lahko hematologi sklepajo na potek in prognozo motnje. Važno je vedeti, da se klopazipin po ukinitvi zaradi levkopenije ne sme ponovno uvesti. Glede nadaljevanja zdravljenja z drugim antipsihotikom si avtorji priporočil niso enotni v času izpiranja, izboru zdravila in njegovemu odmerku ter shemi nadaljnjih kontrol krvne slike.

Zanimiv je primer olanzapina, ki je po kemični strukturi zelo podoben klopazipinu, vendar ne povzroča hematoloških sprememb. Pri obeh zdravilih so dokazali aktivni presnovek v nevtrofilcih (nitrenijev ion, nastal s kloracijo dušikove vezi) (11). Presnovek klopazipina je dokazano toksičen za nevtrofilce, presnovek olanzapina pa bistveno manj (12). Podatki kažejo na večjo občutljivost nevtrofilcev po preboleli agranulocitozi po klopazipinu, tako da je potrebna previdnost, če se odločimo za nadaljevanje zdravljenja z olanzapinom (13). Na splošno je olanzapin po podatkih iz kliničnih poskusov hematološko varen. Sicer obstajajo tudi poročila o nevtropeniji in agranulocitozi ob olanzapinu, vendar so ti bolniki večinoma imeli hkrati predpisana še druga zdravila (14,15). Po nekaterih navedbah naj bi bili hematološki učinki olanzapina odvisni od odmerka zdravila (16). Olanzapin je varen tudi po preboleli agranulocitozi, vendar je opisano podaljšanje okrevanja, če olanzapin uvedemo že med nevtropenijo (17).

Risperidon se je v kliničnih poskusih pokazal kot hematološko varen, kasneje pa so se pojavila tudi posamezna poročila o nevtropeniji, neodvisni od odmerka. Pri enem bolniku je po preboleli agranulocitozi po klopazipinu prišlo do ponovne nevtropenije ob uvedbi risperidona (18). Enako kot pri olanzapinu je tudi pri risperidonu opisano podaljšanje okrevanja, če zdravilo uvedemo med že nevtropenijo.

Za novejši antipsihotik kvetiapin je zaenkrat na voljo le malo podatkov iz kliničnih poskusov, vendar navajajo, da je pri 8 (1,6 %) od 510 pacientov nastala levkopenija. Zaenkrat je na voljo še premalo podatkov za natančnejšo oceno njegove hematološke varnosti. Opisali so tudi eozinofilijo. Nevtropenija naj bi bila neodvisna od odmerka, vendar je tudi tu pogosto šlo za kombinacijo več zdravil (19,20).

Klasični antipsihotiki so povezani z manjšim tveganjem za razvoj agranulocitoze (1:10000), opisani pa sta tudi levkopenija in trombocitopenija (10).

Pri karbamazepinu se v 1-2 % pojavi blaga levkopenija ali nevtropenija, ki je navadno prehodna kljub nadaljevanju zdravljenja in je vedno reverzibilna ter klinično nepomembna. Dokazali so znižan G-CSF v kostnem mozgu. Zelo redko (1:100000 do 1:10000) se lahko pojavi agranulocitoza ali aplastična anemija, ki naj bi bila odvisna od odmerka (10,21).

Pri valproatu je opisana trombocitopenija (redko), ki je prehodna kljub nadaljevanju zdravljenja, vedno reverzibilna in klinično nepomembna. Še redkeje se pojavijo koagulopatije (10,21).

Barbiturati lahko povzročijo nastanek megaloblastne anemije (zaradi motnje presnove folata), redko pa trombocitopenijo ali celo agranulocitozo.

Zanimivo je, da zaviralci ponovnega privzema serotonina (zlasti citalopram in fluoksetin) povzročajo inhibicijo agregacije trombocitov, kar ima lahko pozitivne posledice pri boleznih srca in ožilja. Fluvoksamin je šibko vezan na plazemske proteine, poleg tega pa zavira citokrom CYP 450, ki presnavlja varfarin, zato se lahko poveča njegova biorazpoložljivost. Podobno velja tudi za paroksetin, pri katerem je opisna interakcija z varfarinom (podaljšan čas krvavitve ob normalnem protrombinskem času). Tudi za sertralin velja podobno, čeprav morda v nekoliko manjši meri (10,22).

Triciklični antidepressivi zelo redko povzročajo krvne diskrazije, tako da so dokaj varni. Pri mianserinu so opisane pogostejše levkopenije, za mirtazapin pa navajajo pojav agranulocitoze pri 3 od 2796 pacientov (10).

ZAKLJUČEK

Ob upoštevanju priporočil proizvajalca, mednarodnih smernic in podatkov iz literature so psihotropna zdravila hematološko dokaj varna. Zaenkrat je še nekoliko nejasen problem nadaljevanja zdravljenja po agranulocitozi ob klopazinu, saj ostaja še precej odprtih vprašanj. Vsekakor pa novega zdravila ni priporočljivo uvajati že med nevtropenijo po klopazinu, poleg tega je tudi kasneje priporočljiv občasen nadzor krvne slike (npr. ob znakih okužb).

LITERATURA

1. Rosse RB, Deutsch LH, Deutsch SI. Medical assessment and laboratory testing in psychiatry. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 732-55.
2. Bohinjec J. Temelji klinične hematologije. Ljubljana: DDU Univerzum, 1983.
3. Litvak R, Kaebbling R. Agranulocytosis, leukopenia, and psychotropic drugs. Arch Gen Psychiatry 1971; 24: 265-7.

4. Pisciotta AV. Hematologic reactions associated with psychotropic drugs. In: Kane JM, Lieberman JA, eds. *Adverse effects of psychotropic drugs*. New York: Guilford Press, 1992: 376-94.
5. Van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-dopamine antagonists. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 2255-74.
6. Arnold M. *Leponex/Clozaril (clozapine) tablets and solution for injection*. Basic prescribing information. Basel: Novartis Pharma AG, 2000.
7. Alvir JMJ, Liebermann JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 162-7.
8. Kores-Plesničar B. Zdravljenje stranskih učinkov terapije s klozapinom (Leponex). *Viceversa* 1994; 6: 3-21.
9. Kobal M. Drugo poročilo o Leponexu/klozapinu v Sloveniji. *Viceversa* 1994; 6: 33-7.
10. Bernstein JG. *Handbook of drug therapy in psychiatry*. St. Louis: Mosby, 1995.
11. Uetrecht J, Zahid N, Tehim A, Fu JM, Rakhit S. Structural features associated with reactive metabolite formation in clozapine analogues. *Chemico-Biological Interactions* 1997; 104: 117-29.
12. Gardner I, Zahid N, MacCrimmon D, Uetrecht JP. A comparison of the oxidation of clozapine and olanzapine to reactive metabolites and the toxicity of these metabolites to human leukocytes. *Mol Pharmacol* 1998; 53: 991-8.
13. Finkel B, Lerner A, Oyffe I, Rudinski D, Sigal M, Weizman A. Olanzapine treatment in patients with typical and atypical neuroleptic-associated agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 133-5.
14. Naumann R, Felber W, Heilemann H, Reuster T. Olanzapine-induced agranulocytosis. *Lancet* 1999; 354: 566-7.
15. Anonymous. Olanzapine: hematological reactions. *CMAJ* 1998; 159: 81-2, 85-6.
16. Kodesh A, Finkel B, Lerner AG, Kretzmer G, Sigal M. Dose-dependent olanzapine-associated leukopenia: three case reports. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 117-9.
17. Lambert T. Olanzapine after clozapine: the rare case of prolongation of granulocytopenia. *Aust NZ J Psychiatry* 1998; 32: 591-2.
18. Dernovsek Z, Tavcar R. Risperidone-induced leucopenia and neutropenia. *Br J Psychiatry* 1997, 171: 393-4.
19. Croarkin P, Rayner T. Acute neutropenia in a patient treated with quetiapine. *Psychosomatics* 2001; 42: 368.

20. Diaz P, Hogan TP. Granulocytopenia with clozapine and quetiapine. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 651.
21. Zarate CA, Tohen M. Anticonvulsants. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 2282-305.
22. Kelsey JE, Nemeroff CB. Selective serotonin reuptake inhibitors. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 2432-55.