

Hyperlipidémia vyvolaná quetiapienom spôsobujúca akútnu pankreatitídu

Stanislava Uríková

Gastroenterologická ambulance, Nemocnice Břeclav

Antipsychotiká druhej generácie sú spojené s nežiadúcimi účinkami, ako sú hyperlipidémia a hyperglykémia. Akútna pankreatitída (AP) vzniknutá na podklade liečby quetiapienom je vzácnou komplikáciou tejto terapie. 25-ročný pacient trpiaci schizofréniou, ktorý bol liečený quetiapienom, bez prítomnosti ďalších rizikových faktorov v predchorobí, bol akútne prijatý pre abdominalgie, dyspepsie a dyspnoe. Vstupné laboratórne vyšetrenie ukázalo výraznú hyperglykémiu (42 mmol/l), hyponatriémiu (116 mmol/l), eleváciu sérových amyláz (8,7 μ kat/l) a zápalových parametrov. Počítačová tomografia (CT) brucha potvrdila diagnózu ľahkej akútnej pankreatitídy podľa Atlantskej klasifikácie (1), podľa skóre CTSI 6 bodov bola AP stredne ťažká. Ďalšie vyšetrenie ukázalo hypercholesterolémiu (12,7 mmol/l) a hypertriglyceridémiu (16,2 mmol/l). Bolo vyslovené podozrenie na poliekovú etiológiu. Po vysadení quetiapinu došlo k výraznému poklesu cholesterolu a triglyceridov. Stav pacienta sa pri konzervatívnej terapii zlepšoval a po 17 dňoch bol v dobrom stave prepustený do domácej liečby.

Kľúčové slová: akútna pankreatitída, quetiapin, polieková pankreatitída.

Hyperlipidemia induced by quetiapine causing acute pancreatitis

Second-generation antipsychotics are associated with metabolic side effects such as hyperlipidaemia and hyperglycaemia. Acute pancreatitis (AP), caused by the use of quetiapine, is a rare complication of this therapy. A 25-year-old man with schizophrenia who had been treated with quetiapine without any other risk factors in the previous period was acutely admitted to abdominal pain, dyspepsia and dyspnoea. The intake laboratory examination showed significant hyperglycaemia (42 mmol/l), hyponatraemia (116 mmol/l), elevated amylase (8,7 μ kat/l) and elevated inflammatory parameters. Computer tomography (CT) of the abdomen confirmed the diagnosis of mild acute pancreatitis according to the Atlanta classification (1), according to the CTSI score of 6 points, AP was moderate. Further investigation showed hypercholesterolaemia (12,7 mmol/l) and hypertriglyceridaemia (16,2 mmol/l). There was a suspicion of postmedicament etiology. Quetiapine had a significant decrease in cholesterol and triglycerides after quitting. Patient status improved in conservative therapy and was released to home treatment after 17 days.

Key words: acute pancreatitis, quetiapine, drug-induced pancreatitis

Úvod

Akútna pankreatitída (AP) je akútne zápalové ochorenie pankreasu s variabilným priebehom, vyvolaná autodigesciou podžalúdovej žľazy s incidenciou 10 – 80 / 100 000 / rok. Priebeh môže byť ľahký s minimálnymi poruchami (edematózná) a ťažký (nekrotická), ktorý vedie k lokálnym alebo celkovým komplikáciám a môže vyústiť do multiorgánového zlyhania

a exitu (2). Etiologicky je najčastejším agens toxický vplyv etylalkoholu (20 – 40 % prípadov). Ďalšie príčiny sú podstatne menej časté a patria medzi ne: biliárna etiológia, poliekové poškodenie, metabolické príčiny, infekcie, tupé poranenia dutiny brušnej, iatrogénna príčina, vrodené odchýlky, idiopatická AP (3). Etiológia AP môže mať rozhodujúci vplyv na výber liečby, podobne ako aj na určenie závažnosti,

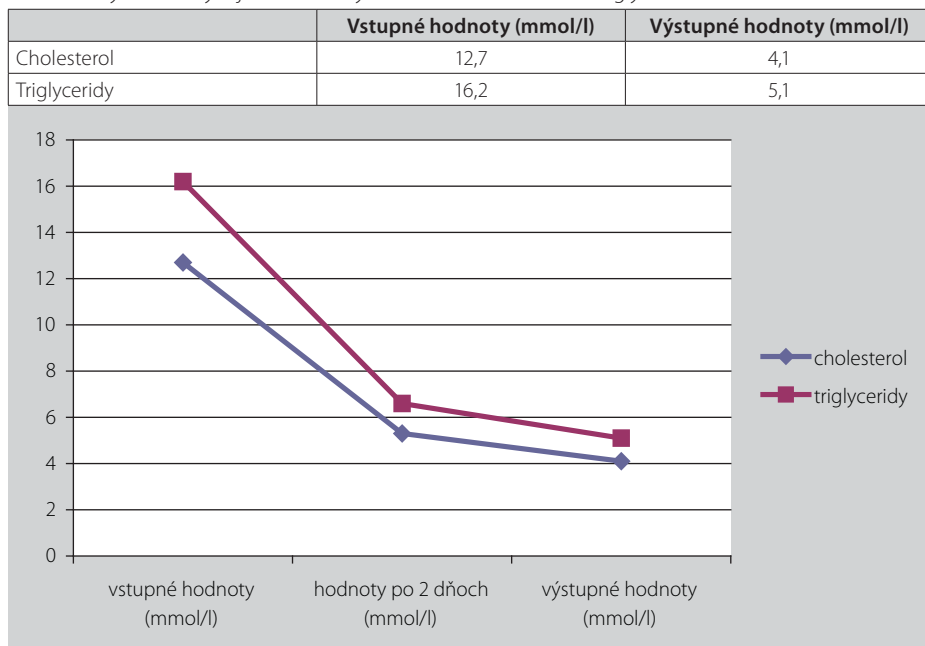
a mala by byť preto určená promptne a presne. Diagnóza AP sa stanovuje, ak sú prítomné aspoň dve z uvedených troch kritérií: 1. akútna bolesť brucha s citlivosťou lokalizovaná v hornej časti brucha; 2. elevácia pankreatických enzýmov v krvi, moči alebo ascitickej tekutine; 3. prítomnosť abnormálneho obrazu na pankrease pri zobrazovacích vyšetreniach, ktorý býva prítomný pri akútnej pankreatitíde (4).

Quetiapín je nové atypické dibenzothiazepínové antipsychotikum určené na terapiu schizofrénie. Je účinný v liečbe pozitívnej a negatívnej schizofrénnej symptomatológie a jeho efektivita je porovnateľná s haloperidolom a chlorpromazínom (5). Unikátnou vlastnosťou quetiapínu je minimum nežiadúcich účinkov, avšak vieme, že medzi veľmi časté nežiaduce účinky patrí zvýšenie hladiny sérových triglyceridov a celkového cholesterolu.

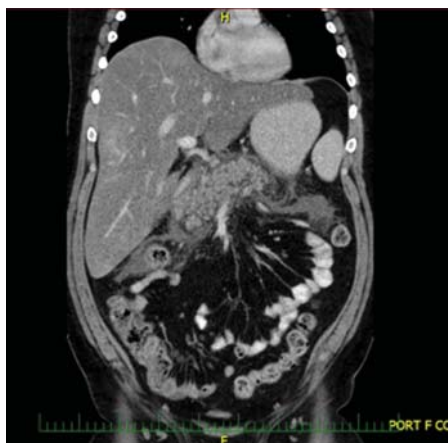
Popis prípadu

25-ročný muž prišiel počas ústavnej pohotovostnej služby na vyšetrenie pre vertigo, dyspnoe, tachykardiu a vomitus. Bol akútne prijatý pre výraznú hyperglykémiu (42 mmol/l) a hyponatriémiu (116 mmol/l). Anamnesticky obťažovali 4 dni, striedala sa riedka stolica s obštipáciou, pocity dušnosti, nauzea, vomitus, bolesti brucha, smäd a častejšie močenie. Pacient sa od roku 2010 liečil so schizofréniou. Konzumáciu alkoholu popieral, čo bolo potvrdené aj rodičmi, s ktorými žil v jednej domácnosti. Schizofrénia bola kompenzovaná na terapii tisercinom (Tisercin, denná dávka 125 mg) a quetiapínom (Quetiapín Mylan, denná dávka 800 mg). Túto kombináciu antipsychotík pacient užíval približne 2 roky, inak sa s ničím neliečil. Vstupný snímok hrudníka a brucha nepreukázal patológiu, ultrazvuk brucha bol vzhľadom k habitu pacienta (obezita, hmotnosť 130 kg) orientačný, pečeň a slezina nevykazovali patológiu, pankreas bol pre plynatosť neprehľadný. Laboratórne bola prítomná elevácia sérových amyláz (8,7 μ kat/l), hyponatriémia (116 mmol/l), elevácia zápalových parametrov (CRP viac než 270 mg/l), leukocytóza (15,5 g/l) s neutrofiliou (87%) a hyperglykémia (42 mmol/l). Zaviedli sme centrálny venózný katéter, zahájili iniciálnu volumovú terapiu, plnú parenterálnu výživu, kontinuálne bol podávaný inzulín, ďalej antibioticná terapia, analgetiká a celková podporná liečba. Doplnená počítačová tomografia (CT) brucha potvrdila obraz edematózne exudatívnej pankreatitídy. Ďalšie laboratórne vyšetrenie ukázalo hypercholesterolémiu (12,7 mmol/l) a hypertriglyceridémiu (16,2 mmol/l). Pankreatitída bola podľa skóre CTSI 6 bodov teda stredne ťažká, podľa skóre APACHE II 11 bodov u obézneho pacienta, podľa Atlantskej klasifikácie ľahká. Vyslovili sme podozrenie na poliekovú etiológiu. Po konzultácii psychiatri sme upravili anti-

Graf. 1. Dynamika vývoja laboratórnych hodnôt cholesterolu a triglyceridov



Obr. 1. Edematózne exudatívna akútna pankreatitída



Obr. 2. Edematózne exudatívna akútna pankreatitída



psychotickú liečbu, v medikácii sme ponechali tisercin a namiesto quetiapínu sme nasadili paliperidón (Invega v dennej dávke 9 mg). Do 2 dní po zmene medikácie došlo k rapídne poklesu cholesterolu a triglyceridov. Prechodne došlo k elevácii zápalových markrov a febrilnému stavu, po eskalácii antibiotickej terapie sa stav upravil. Kontrolný ultrazvuk brucha, snímok hrudníka a kultivačné vyšetrenia nepreukázali iný fokus. Stav pacienta sa postupne zlepšoval, prechod na enterálnu výživu zvládol dobre, postupne bol zaťažovaný stravou. Nastavili sme dávky subkutánne podávaného inzulínu, zaviedli substitúciu pankreatických enzýmov. Po 17 dňoch bol pacient v dobrom stave prepustený do domáceho liečenia. Po mesiaci sa dostavil na kontrolu do gastroenterologickej ambulancie, kde bol bez obťažností, laboratórne pretrvávala

mierna elevácia cholesterolu, inak bez väčšej patológie. Doporučené mu boli ďalšie kontroly, na ktoré sa ale pacient nedostavil.

Diskusia

Polieková akútna pankreatitída (AP) je pomerne vzácny nežiaduci účinok liečiv na gastrointestinálny trakt. Má obvykle mierny priebeh a rýchle ustupuje po vysadení liečiva, ktoré ju vyvolalo (6, 7). Ľahké prípady liekmi indukovanej AP s minimálnou klinickou symptomatológiou pravdepodobne niekedy unikajú diagnóze a preto je zrejme jej výskyt podceňovaný (8). Popisovaný je napr. vyšší výskyt u pacientov s nešpecifickými črevnými zápalmi. Príčiny tohto stavu sú však zatiaľ neobjasnené, rizikové sú hlavne preparáty azathioprin a mesalazin (9). AP vznikajúca v súvislosti s užívaním quetiapínu je zriedkavou komplikáciou liečby týmto prepará-

tom a v súčasnosti je v literatúre popísaných len niekoľko prípadov.

Z dostupných zdrojov popisuje v poslednej dobe quetiapinom indukovanú hypertriglyceridémiu spôsobujúcu AP Franco JM. (10). AP asociovanú s užívaním quetiapinu pri terapii schizofrénie popisuje Chang TG (11). Silva a kol. v apríli 2016 uverejnil štúdiu, kde preskúmal publikované prípady pacientov liečených antipsychotikami komplikované rozvojom AP. Jednalo sa o súbor pacientov od roku 1990 do roku 2015. Zistili 41 prípadov akútnej pankreatitídy v súvislosti s užívaním antipsychotík. Postihnutí boli hlavne mladší muži (59 %) (priemerný vek 39 rokov). Alkohol, diabetes a predchádzajúca litiáza

sa objavili u 27 %; polypragmázia bola spojená s 53 % prípadov a 80 % súčasne užívalo iné lieky spojené s výskytom pankreatitídy. Medián expozície antipsychotikám bol 49 dní (rozmedzie 5 – 3650 dní); väčšina z pankreatitíd bola mierna (63 %, n = 26), niekoľko závažných (27 %, n = 11) a niekoľko smrteľných (10 %, n = 4). Najčastejšími antipsychotikami v štúdiu boli olanzapin, risperidon, quetiapin, aripiprazol a ziprasidon (12).

Záver

Akútna pankreatitída (AP) je zriedkavou komplikáciou liečby antipsychotikami, konkrétne u quetiapinu bolo publikovaných len niekoľko prípadov. Poliekové AP majú väčšinou ľahký prie-

beh a po odstránení vyvolávajúcej príčiny sa stav pacienta veľmi rýchlo upraví. Laboratórny nález nám môže byť v diagnostike veľmi nápomocný, hlavne zvýšené hladiny cholesterolu a triglyceridov. Dôležité je podozrivý preparát z terapie vysadiť, inak liečba prebieha štandardným spôsobom. Z dlhodobého hľadiska je potrebná diéta, väčšinou substitúcia pankreatických enzýmov a terapia diabetu, ktorý môže vzniknúť ako komplikácia pankreatitídy. Ku stanoveniu dlhodobej prognózy a kvantifikácii rizík jednotlivých liečiv by bolo potrebné urobiť rozsiahle prospektívne štúdie, ktoré zatiaľ chýbajú. Rovnako patofyziologické mechanizmy poškodenia pankreasu nie sú doposiaľ odhalené.

LITERATÚRA

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsotos GG, Vege SS. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62(1): 102–111.
2. Vavrečka A. Akútna pankreatitída. In: Jurgoš L, a kol. Gastroenterológia. VEDA Bratislava 2006: 531–542.
3. Češka R, a kol. Interna. 2. Aktualizované vydání. Triton Praha 2016: 447–454.
4. Kuželka L. Diagnostika akútnej pankreatitídy. *Via practica* 2011; 8(3): 110–112.
5. Faltus F, a kol: Nové atypické antipsychotikum quetiapin (seroquel) v klinické praxi. *Česká a slovenská psychiatrie* 2000; 2: 77–85.
6. Špičák J. Etiologické faktory akutní pankreatitidy. *Vnitřní lékařství* 2002; 48(9): 829–841.
7. McArthur KE. Review article: drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(1): 23–28.
8. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug – induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(8): 709–716.
9. Vinklerová I. Akutní pankreatitida jako nežádoucí účinek farmakoterapie idiopatických střevních zánětů. *Medicína pro praxi* 2011; 8(4): 168–171.
10. Franco JM, Vallabhajosyula S, Griffin TJ. Quetiapine-induced hypertriglyceridaemia causing acute pancreatitis. *BMJ Case Rep*. 2015 May 14; 2015.
11. Chang TG, Chiu NY, Hsu WY. Acute pancreatitis associated with quetiapine use in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2014; 34(3): 382–383.
12. Silva M, a kol. Acute pancreatitis associated with antipsychotic medication: Evaluation of clinical features, treatment and polypharmacy in a series of cases. *Journal of clinical psychopharmacology* 2016; 36(2): 169–172.