

Rzadka wysypka związana z risperidonem we wstrzyknięciu o przedłużonym działaniu – opis przypadku

Kanwaldeep Sidhu, MD, Harkirat Saggu, MD, Leonard Lachover, MD, John T. Dziuba, MD

- Podawanie risperidonu we wstrzyknięciu o przedłużonym działaniu (RLAI) to częsta terapia przeciwpsychotyczna stosowana w praktyce klinicznej
- Wysypka skórna jest działaniem niepożądanym RLAI
- Działania niepożądane mogą występować nie tylko podczas stosowania soli chemicznych leku, ale także innych składników w roztworze i systemie dostarczania.
- Należy zachować staranność podczas badania działań niepożądanych leków.

Streszczenie

Producent wymienia wysypkę jako jedno z działań niepożądanych, które może być związane z risperidonem we wstrzyknięciu o przedłużonym działaniu (risperidone long-acting injection, RLAI). Wysypka rumieniowa jest opisywana jako rzadkie zjawisko. Przedstawiono przypadek 26-letniego mężczyzny, u którego po rozpoczęciu leczenia RLAI wystąpiła rozszkana rumieniowa, plamisto-grudkowa wysypka skórna na obu ramionach. Wcześniejsza ekspozycja na doustny risperidon nie była powikłana. Załączono zdjęcia przedstawiające tę wysypkę. Przerwano leczenie RLAI i włączono difenhydraminę. Te działania przyniosły skutek i wysypka ustąpiła całkowicie po 3 tygodniach. Ponowne zastosowanie doustnego risperidonu nie spowodowało wysypki i było skuteczne klinicznie. Przegląd piśmiennictwa ujawnia niewiele przypadków wysypki po leczeniu RLAI i ani jednego, który obejmuje ponowne zastosowanie doustnego risperidonu bez powikłań. Rozważanie etiologii musi obejmować reakcję na składnik w roztworze lub systemie dostarczania leku i staje się istotnym warunkiem klinicznym podczas planowania leczenia.

Wprowadzenie

Risperidon jest pochodną benzoizoksazolu i jest dostępny w postaci doustnej oraz domięśniowej. Risperidon we wstrzyknięciu o przedłużonym działaniu to połączenie mikrokapsulek o przedłużonym uwalnianiu do wstrzyknięć i rozpuszczalnika do podania pozajelitowego. Formuła mikrokapsulek o przedłużonym uwalnianiu to białe do szaro-białego, sypki proszek. Risperidon jest zamknięty w mikrokapsułce polimer 7525 DL JN1-poli (D, 1-laktydo-ko-glikolid) w stężeniu 381 mg risperidonu na gram mikrokapsulek. Jest podawany z rozpuszczalnikiem do stosowania pozajelitowego, który jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem. Rozpuszczalnik składa się z polisorbatu 20, soli sodowej karboksymetylocelulozy, dwuwodnego wodorofosforanu sodu, bezwodnego kwasu cytrynowego, chlorku sodu, wodorotlenku sodu i wody do wstrzyknięć. Mikrokapsułki rozpuszcza się w rozpuszczalniku przed wstrzyknięciem.¹ W różnych badaniach wykazano, że RLAI jest przydatny

w zaburzeniach ze spektrum schizofrenii przy braku współpracy i zasadniczo stosuje się go co dwa tygodnie.² Przedstawiono przypadek 26-letniego mężczyzny, u którego po rozpoczęciu leczenia RLAI wystąpiła rumieniowa, plamisto-grudkowa wysypka skórna na obu ramionach.

Opis przypadku

A. to 26-letni mężczyzna z rocznym wywiadem psychozy, którego obserwowano w ambulatoryjnej klinice psychiatrycznej autora. Relacjonował, że słyszy głosy, które nazywają go głupim i odpowiadał tym głosom. Obserwowano również, że cierpi na urojenia paranooidalne oraz myśli, że „ludzie zamierzają coś zrobić” i chcą go skrzywdzić. Od rodziny pacjenta uzyskano informację o trudnościach pacjenta z zachowaniem higieny i dbałością o siebie. Wcześniejszy wywiad psychiatryczny obejmował dwie hospitalizacje w poprzedzającym roku z powodu zespołu paranooidalnego i dezorganizacji myślenia. Le-

Dr Sidhu, staff psychiatrist, Department of Psychiatry, Community Health Network, Indianapolis, Indiana. Dr Saggu, Child and Adolescent Psychiatry Fellow, Wayne State University/ Detroit Medical Center, Michigan. Dr Lachover, clinical assistant professor, Department of Psychiatry and Behavioral Neuroscience, Wayne State University College of Medicine. Dr Dziuba, Chief of Psychiatry, Sinai Grace Hospital, assistant professor, Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, Wayne State University College of Medicine.

Autorzy nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: Kanwaldeep Sidhu, MD, Staff Psychiatrist, Community Health Network, 7165 Clear Vista Way, Indianapolis, IN 46256, Stany Zjednoczone; e-mail: kansid@yahoo.com.

czenie obejmowało terapię kwetiapiną i haloperidolem w innej klinice. Odnotowano niestosowanie się do zaleceń.

W trakcie badania stanu psychicznego A. wyglądał zgodnie z ujawnianym wiekiem, przedstawiał zadowalający poziom zadbania oraz higieny i był ostrożny, ale współpracujący. Nie występowały nieprawidłowe ruchy lub drżenia. Chód i postawa były prawidłowe. Pacjent mówił monotonnym głosem i opisywał swój nastrój jako spokojny. Mimo że okazywał niedostosowany uśmiech, jego afekt był istotnie spłycony. Zaprzeczał występowaniu omamów, ale procesy myślowe były istotnie opóźnione bez dowodów jakichkolwiek treści urojeniowych. Był świadomy i zorientowany co do czasu, miejsca i osoby. Uwaga, koncentracja, pamięć odległa, świeża i natychmiastowa były niezmienione, a myślenie abstrakcyjne, wgląd i osąd – zadowalające.

Podczas badania przeprowadzono ogólną ocenę zdrowia i nie zauważono żadnych aktywnych problemów medycznych. Pacjent aktualnie nie przyjmował leków ani nie zgłaszał żadnych wiadomych uczuleń na pokarm lub leki. Stwierdzono, że wskaźnik masy ciała oraz parametry życiowe pozostawały w granicach normy. Zlecono zestaw badań lipidowych i elektrolitowych, w tym stężenie glukozy we krwi na czczo, oraz wykazano, że są one również w granicach normy. Wynik testu na obecność narkotyków w moczu był ujemny. Postawiono rozpoznanie schizofrenii typu przewlekłego, paranoidalnego.

Omówiono z chorym i jego rodziną szczegółowy plan leczenia, który obejmował stosowanie leków, indywidualną terapię podtrzymującą, terapię grupową oraz zarządzanie przypadkiem. Omówiono działania niepożądane leków i alternatywne sposoby leczenia. A. zgodził się na ten plan i włączono doustny risperidon, którego dawkę stopniowo zwiększano do 3 mg, dwa razy dziennie. Pacjent reagował na lek dobrze – zmniejszeniem objawów psychotycznych, ale w ciągu kilku miesięcy przestał przestrzegać terminów umówionych wizyt i przyjmowania leków. Ponownie zaangażowano jego rodzinę i A. wyraził zgodę na włączenie RLAI w celu zapewnienia przestrzegania zaleceń. Ponownie omówiono działania niepożądane. Rozpoczęto wstrzyknięcia domięśniowe RLAI 25 mg co 2 tygodnie. Dawkę zwiększono do 37,5 mg po 8 tygodniach (cztery wstrzyknięcia) z powodu zmniejszonych, ale nadal występujących objawów. Terapia okazała się skuteczna, a objawy psychotyczne zostały stłumione. Po szóstej dawce u A. zaczęła rozwijać się uogólniona wysypka na obu ramionach, początkowo łagodna i niezauważona przez chorego ani przez lekarza. Wysypka zwiększała się stopniowo w miarę kontynuacji leczenia, a jej obecność została stwierdzona w czasie dziesiątego zastrzyku. Zmieniła wygląd na ru-

mieniową, plamisto-grudkową i rozlaną, rozprzestrzeniała się obustronnie na dłoniach, przedramionach i ramionach, nie była zlokalizowana w miejscu podania. Zrobiono wówczas fotografie (rycina). Pacjent poinformował, że na poprzednich wizytach nie wspominał o tych objawach fizykalnych, ponieważ wysypka go nie niepokoiła. Po jej rozwinięciu mówił, że powiększa się po każdym zastrzyku. U chorego nie występowały inne objawy somatyczne. Przeprowadzono kolejną rozmowę z chorym na temat działań niepożądanych leku oraz możliwym powiązaniu wysypki z domięśniowym podaniem leku. Odstawiono RLAI i włączono 25 mg difenhydraminy trzy razy dziennie. A. był regularnie monitorowany pod względem wysypki i objawów klinicznych. Leczenie zmieniono na haloperidol 2 mg dwa razy dziennie i stopniowo zwiększono do 5 mg dwa razy dziennie.

Po dwóch tygodniach rutynowej obserwacji wysypka zaczęła znikać. Całkowicie ustąpiła pod koniec trzeciego tygodnia, odstawnie wtedy difenhydraminę.

Obserwacja i ponowna ekspozycja na doustny risperidon

Objawy psychotyczne podczas podawania haloperidolu nie powróciły, jednak wystąpiły

działania niepożądane leku w postaci spowolnienia psychoruchowego, ślinotoku oraz dalszego spłyconia afektu. Nastąpiło to w ciągu 8 tygodni stosowania leku i sprawiło, że pacjent niechętnie kontynuował doustne przyjmowanie haloperidolu.

Ponownie omówiono z chorym propozycje terapeutyczne i podjęto decyzję, by znów zastosować doustny risperidon. Chorego poinformowano o ryzyku, korzyściach i potencjalnych działaniach niepożądanych. Dawkę risperidonu stopniowo zwiększano, przy częstym monitorowaniu pod kątem wystąpienia wysypki i objawów psychozozy. Przez dwa tygodnie pacjent przyjmował doustnie risperidon w dawce 2 mg rano i 4 mg przed snem. W tym momencie przerwano podawanie haloperidolu.

A. relacjonował dalsze ustępowanie objawów pozytywnych schizofrenii i przejawiał większe zaangażowanie i spontaniczność. Nie zgłaszał działań niepożądanych i żadne z nich nie zostało odnotowane. Parametry życiowe pozostały prawidłowe, a wyniki laboratoryjne nie wykazały znaczącej zmiany profilu lipidowego czy HbA_{1c}. Nastąpiło ożywienie afektu. Nie stwierdzono spowolnienia psychoruchowego ani pobudzenia, podniósł się poziom motywacji. Po 16 tygodniach doustnego leczenia risperidonom nie obserwowano wysypki. A. pojawiał się bardziej regularnie

RYCINA
Plamisto-grudkowe wysypki skórne



Sidhu K, Saggu H, Lachover L, Dziuba JT. *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 8. 2010.

na spotkaniach terapii indywidualnej i grupowej oraz rozpoczęła naukę, aby uzyskać świadectwo ukończenia szkoły średniej.

Omówienie

U pana A. pojawiła się rumieniowa, plamisto-grudkowa wysypka podczas leczenia RLAI, którą obserwowano na obu kończynach górnych i występującą w trakcie 12 tygodni wstępnego leczenia. Wysypka była rozlana i nie umiejscawiała się w miejscu iniekcji. Stopniowo znikła, gdy wstrzymano leczenie i podano difenhydraminę. Całkowicie ustąpiła po 3 tygodniach. Kiedy ponownie zastosowano doustny preparat risperidonu, pacjent dobrze tolerował leczenie. Nie miał żadnej wysypki po 16 tygodniach od wznowienia leczenia.

Wiadomo, że leki przeciwpsychotyczne powodują niepożądane reakcje skórne u około 5% leczonych nimi chorych. Opiswane niepożądane reakcje skórne leków przeciwpsychotycznych obejmują: wykwity wypryskowe, zmiany pigmentacji skóry, uczulenie na światło, pokrzywkę i świąd.³⁻⁵ Opisywano reakcje skórne po typowych lekach przeciwpsychotycznych.⁶⁻⁹ Choć opisuje się, że częstość reakcji skórnych po atypowych lekach przeciwpsychotycznych jest mniejsza niż po typowych lekach przeciwpsychotycznych,¹⁰ pojawiają się nowsze opisy, które wiążą reakcje skórne z olanzapiną,¹¹⁻¹³ kłozapiną¹⁴⁻¹⁷ i innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Ostatni opis przypadku¹⁸ wykazał, że doustny roztwór risperidonu był odpowiedzialny za rumień skórny, wysypkę i złuszczenie skóry u pacjenta z zaburzeniem afektywnych dwubiegunowym typu I. Wysypka skórna jest wymieniana w informacji o leku jako jedno z działań niepożądanych związanych z iniekcją risperidonu o przedłużonym działaniu. Z drugiej strony skórna wysypka rumieniowa jest oceniana jako nieczęsta. W jednym badaniu¹⁹ opisywano wystąpienie bólu w miejscu

wstrzyknięcia i nieswoiste reakcje skórne związane z RLAI po wcześniejszym doustnym stosowaniu risperidonu.²⁰

Podsumowanie

W przedstawionym opisie przypadku etiologia plamisto-grudkowej wysypki nie jest określona. Poruszono jednak ważne kliniczne kwestie. Pojawienie się wysypki po rozpoczęciu leczenia RLAI sugeruje, że dalsze pytanie o związek przyczynowy jest uzasadnione. Brak wysypki podczas doustnej terapii risperidonem sugeruje rolę rozpuszczalnika lub systemu dystrybucji leku w tej reakcji. Ponowne zastosowanie RLAI dostarczyłoby przydatnych informacji pod tym względem; jednak kliniczne rozważania dotyczące korzyści-ryzyka oraz bezpieczeństwa spowodowały zaniechanie takiej próby. Należy wziąć również pod uwagę inne wyjaśnienia pojawienia się wysypki. Obejmują one ekspozycję na środowiskowe czynniki drażniące, szampon, mydło lub środki piorące, albo nierozpoznane choroby somatyczne. Wymagane są dodatkowe badania. Znajomość tego przypadku powinna pomóc lekarzowi w planowaniu terapii i ocenie wysypek skórnych u pacjentów otrzymujących RLAI. Uwydatnia on też potrzebę ciągłego monitorowania działań niepożądanych w trakcie przyjmowania leku przez pacjenta. Ważne jest również zwrócenie uwagi na to, że pacjent może bagatelizować, ignorować lub zaprzeczać objawom, które uważa za nieważne. Bezpośrednie pytania i obserwacja są ważnymi narzędziami ukierunkowanymi na rozwiązanie tego problemu.

Piśmiennictwo

1. *PDR Psychotropic Prescribing Guide*. Montvale, NJ: Physicians' Desk Reference Inc; 2009:395-409.
2. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J. Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(6):325-331.
3. Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1125-1132.
4. Chue P, Eerdeken M, Augustyns I, et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(1):111-117.
5. Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to antipsychotics. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(9):629-636.
6. Garenfeld W, Wiltung I. Oculotoxic and dermatotoxic side effects of phenothiazines. *Tijdschr Psychiatr*. 2007;49(4):251-255.
7. Lepp U, Schlaak M, Schulz KH. Contact dermatitis to chlorprothixene. *Allergy*. 1998;53(7):718-719.
8. Lal S, Bloom D, Silver B, et al. Replacement of chlorpromazine with other neuroleptics: effect on abnormal skin pigmentation and ocular changes. *J Psychiatry Neurosci*. 1993;18(4):173-177.
9. Srebrnik A, Hes JP, Brenner S. Adverse cutaneous reactions to psychotropic drugs. *Acta Derm Venereol*. 1991;158(suppl):1-12.
10. Murak-Kozanecka E, Rabe-Jablonska J. Prevalence and type of dermatologic disorders in psychiatric patients treated with psychotropic drugs. *Psychiatr Pol*. 2004;38(3):491-505.
11. Christen S, Guessaz F, Anex R, Zullino DF. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by olanzapine. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2006;49(1):75-76.
12. Raz A, Bergman R, Eilam O, Yungerman T, Hayek T. A case report of olanzapine-induced hypersensitivity syndrome. *Am J Med Sci*. 2001;321(2):156-158.
13. Jhirwal OP, Parsad D, Basu D. Skin hyperpigmentation induced by olanzapine, a novel antipsychotic agent. *Int J Dermatol*. 2004;43(10):778-779.
14. Bhatti MA, Zander J, Reeve E. Clozapine-induced pericarditis, pericardial tamponade, polyserositis, and rash. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(11):1490-1491.
15. Fong SY, Au Yeung KL, Tosh JM, Wing YK. Clozapine-induced toxic hepatitis with skin rash. *J Psychopharmacol*. 2005;19(1):107.
16. Stanislav SW, Gonzalez-Blanco M. Papular rash and bilateral pleural effusion associated with clozapine. *Ann Pharmacother*. 1999;33(9):1008-1009.
17. Bosonnet S, Dandurand M, Moati L, Guillot B. Acute generalized exanthematic pustulosis after intake of clozapine (leponex): first case. *Ann Dermatol Venereol*. 1997;124(8):547-548.
18. Chae BJ, Kang BJ. Rash and desquamation associated with risperidone oral solution. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(5):414-415.
19. Lindenmayer JP, Jarboe K, Bossie CA, Zhu Y, Mehnert A, Lasser R. Minimal injection site pain and high patient satisfaction during treatment with long-acting risperidone. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20(4):213-221.
20. Reeves RR, Mack JE. Allergic reaction to depot risperidone but not to oral risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(7):949.