

Aki Kärjämäki, Timo Lauri ja Tapani Ebeling

Psykoosilääkkeiden aiheuttama hypoglykemia ja hypotermia

Psykoosilääkkeiden käyttö on yleistä. Neuroleptioireyhtymä kuumeiluineen on niiden tunnettu haittavaikutus. Psykoosilääkkeet voivat aiheuttaa myös hypotermiaa ja hypoglykemiaa, jotka voivat esiintyä joko yhdessä tai erikseen ja lienevät huomattavasti tiedettyä yleisempiä haittavaikutuksia. Esittelemme kolme potilastapausta, joita yhdistävänä tekijänä olivat psykoosilääkkeiden käyttäjälle ilmaantuneet hypotermia ja hypoglykemia, jotka korjaantuivat vasta psykoosilääkityksen tauotuksen jälkeen ja joille ei kattavista tutkimuksista huolimatta löydetty muuta taustatekijää.

Vuonna 2015 Kela maksoi lääkekorvauksia liki 190 000 suomalaiselle psykoosilääkkeiden käyttäjälle (1). Kolmelle potilaallemme nämä lääkeaineet aiheuttivat hypoglykemiaa ja hypotermiaa.

Omat potilaat

POTILAS 1. Skitsofreniaa, yleistynyttä valtimotautia ja tyypin 2 diabetesta sairastanut 49-vuotias mies otettiin psykoosin takia tahdosta riippumattomalla hoitopäätöksellä psykiatriselle osastolle. Hänelle aloitettiin risperidonilääkitys ja valproiinihappoannosta lisättiin. Diabeteksen hoitona oli sekoiteinsuliini 42 yksikköä/vrk ja glimepiridi 4 mg/vrk, muuna lääkityksenä olivat diatsepaami, asetyylisalisyylihappo, pantopratsoli, furosemiidi, enalapriili, tyroksiini, levosetiritsiini ja tsopikloni.

Reilun viikon kuluttua hänet lähetettiin kaatuilun ja uneliaisuuden takia päivystykseen, jossa todettiin hypoglykemia (plasman glukoosipitoisuus 2,7 mmol/l), matala verenpaine (59/38 mmHg) ja hypotermia (ruumiinlämpö 30,0 °C). Potilasta nesteytettiin ja lämmitettiin, insuliini ja glimepiridi tauotettiin ja glukoosinfuusio aloitettiin. Myöhemmin potilaalle kehittyi hengityskonehoitoa vaatinut keuhkokuume. Hoitojakson loppupuolella suurentuneita glukoosiarvoja hoidettiin insuliini-infusiolla. Kun veren glukoosipitoisuus oli 14,8 mmol/l, C-peptidipitoisuus oli 0,38 nmol/l.

Kahden viikon hoidon jälkeen potilas palasi psykiatrian osastolle. Kolmen viikon kuluttua hänet lähetettiin päivystykseen sekavuuden, jäykistyneisyyden ja kouristelun takia. Jälleen todettiin hypotermia (28,6 °C) ja matala verenpaine (51/34 mmHg), veren glukoosipitoisuus

oli 3,8–5,1 mmol/l. Lääkityksenä olivat glargiini-insuliini (30 yksikköä/vrk) ja tarvittaessa aspartinsuliini sekä risperidoni, olantsapiini, ketiapiini, diatsepaami, tyroksiini, furosemiidi ja laktuloosi. Nesteytyksen, lämmityksen, glukoosinfuusion ja insuliinihoidon tauotuksen jälkeen potilas siirrettiin sisätautiosastolle, jossa kaikki psykiatrilääkkeet tauotettiin. Parissa vuorokaudessa ruumiinlämpö nousi 35 asteeseen ja veren glukoosipitoisuus vaihteli arvojen 3,5 mmol/l ja 10 mmol/l välillä. Viiden vuorokauden hoitojakson aikana tehtiin myös kattavat endokrinologiset selvitykset ilman poikkeavia löydöksiä.

Kahden viikon kuluttua potilas lähetettiin taas sisätautipäivystykseen hypotermian (32,8 °C) ja reagoimattomuuden takia. Veren glukoosipitoisuus oli normaali (5,9 mmol/l). Psykiatrian osastolla aloitetun tsuklopentiksolin tauotuksen jälkeen lämpötila normalistui. Hypoglykemiaa ei todettu. Kun potilas siirtyi takaisin psykiatrian klinikkaan, hänelle oli aloitettu haloperidoli ja glargiini-insuliini sekä tarvittaessa annettava diatsepaami.

Siirtöpäivän iltana potilas ajautui uudelleen päivystykseen bradykardian, hypotermian (30,0 °C) ja matalan verenpaineen (62/37 mmHg) takia. Veren glukoosipitoisuus oli suuri, 20,4 mmol/l, ja potilaalle kehittyi myöhemmin teho-osastohoitoa vaativa septinen virtsatieinfektio. Hoitojakson aikana haloperidoli vaihdettiin loratsepaamiin. Psykoosilääkkeet todettiin jatkossa vasta-aiheisiksi, eikä potilas enää joutunut hypotermian tai hypoglykemian takia sairaalaan.

POTILAS 2. Palvelutalossa asuva 57-vuotias skitsofreniaa sairastava nainen käytti kahden viikon välein lihaksen pistettävää risperidonivalmistetta sekä muuna lääkityksenä litiumia, buprenorfinaa, asetyylisalisyylihappoa, simvastatiinia, tsopiklonia, makrogolia ja tarvittaessa diatsepaamia, haloperidolia ja naprokseenia.

Potilaalle ilmaantui muutaman päivän aikana vaikeuksia puhua ja pysyä pystyssä. Perusterveydenhuollon päivystyksessä hänellä todettiin alhainen ruumiinlämpö (33,3 °C), kapillaariveren glukoosipitoisuus oli 4,5 mmol/l. Hänet lähetettiin yliopistosairaalan neurologian päivystykseen, jossa ei todettu neurologisia puutosoireita. Potilas kotiutettiin.

Neljän vuorokauden kuluttua potilas oli valitellut huonoa oloa ja huimausta. Seuraavana aamuna hänet löydettiin tajuttomana sängystä. Ambulanssissa todettiin hypotermia (31,9 °C) ja hypoglykemia (3,1 mmol/l). Hän virkosi saatuaan 100 ml kymmenprosenttista glukoosiliuosta suoneen. Sisätautipäivystyksessä muun muassa litiumpitoisuus, pään tietokonetomografia ja kaulavaltimoiden angiografia olivat normaalit. Ambulanssissa hoidetun tajuttomuuden lisäksi vapina oli ainoa statuslöydös. Seuraavana aamuna päätettiin lopettaa risperidonilääkitys, jota potilas oli saanut viikoksi vuorokautta ennen sairaalaan joutumista. Ruumiinlämpö korjaantui muutamassa päivässä. Glukoosi-infuusiota potilas tarvitsi yhdeksän hoitopäivän ajan. Hänellä todettiin liiallinen insuliinivaikutus tulovaiheen näytteissä hypoglykemian aikana (plasman glukoosipitoisuus 2,7 mmol/l, insuliinipitoisuus 2,4 mU/l, C-peptidipitoisuus 0,52 nmol/l), mutta endokrinologin konsultaatiossa ei kyetty osoittamaan muuta etiologiaa lääkevaikutuksen lisäksi. Kuudentoista hoitopäivän jälkeen potilas siirtyi psykiatrian klinikkaan lääkitysarvioon.

POTILAS 3. Skitsofrenian, autismin, epilepsian ja älyllisen kehitysvammaisuuden takia ympärivuorokautisessa valvonnassa asuva 46-vuotias nainen tuotiin päivystykseen sekavuuden, poissaolokohtauksen ja rauhottomuuden takia. Päivystyksessä todettiin hypoglykemia (plasman glukoosipitoisuus 2,6 mmol/l) ja hypotermia (31,7 °C). Potilas vastusteli hoitotoimenpiteitä, minkä takia glukoosi-infuusio ja lämmitys jouduttiin aloittamaan deksmedetomidini-infuusion turvin. C-peptidipitoisuus oli 0,55 nmol/l, kun plasman glukoosipitoisuus oli 2,7 mmol/l, ja myöhemmin C-peptidipitoisuus oli 1,10 nmol/l, kun glukoosipitoisuus oli 3,2 mmol/l. Jälkimmäisen mittauksen yhteydessä plasman beetahydroksivoihappopitoisuus oli 0,06 mmol/l, mikä sopi insuliinivaikutukseen.

Potilaan lääkityksenä olivat valproiinihappo, levetirasetami, klotsapiini, olantsapiini, lynestrenoli ja makrogoli sekä tarvittaessa diatsepaami, tematsepaami ja biperideeni. Kirjallisuushaun perusteella olantsapiinin osuutta hypoglykemian taustalla epäiltiin, ja olantsapiini tautotettiin. Neljän vuorokauden jälkeen potilas kotiutettiin. Endokriinista tai neurologista syytä oireistolle ei todettu.

Potilas toimitettiin sisätautipäivystykseen kuusi vuorokautta myöhemmin oireiden jälleen vaikeuduttua. Lämpötilaksi mitattiin 32,2 °C ja verengluukoosipitoisuudeksi 4,2 mmol/l. Oireenmukainen hoito aloitettiin, ja seuraavana päivänä myös klotsapiini tautotettiin. Osas-

tolla potilaalta mitattiin pieniä verengluukoosipitoisuuksia, ja glukoosi-infuusiota tarvittiin yli viikon ajan. Ruumiinlämpö asetui muutamassa päivässä. Myöhemmin todettu keuhkokuume hoidettiin suoneen annetuilla mikrobilääkkeillä. Endokriinista syytä ei edelleenkaan todettu. Viidentoista vuorokauden hoitajakson lopulla klotsapiinilääkitys päästiin psykiatriin konsultaation jälkeen aloittamaan varovasti uudelleen.

Pohdinta

Yleisimmät hypoglykemian syyt ovat diabeteslääkkeiden tai muiden lääkeaineiden käyttö tai endokriiniset syyt, joiden erotusdiagnoosittakka on käsitelty muualla (2,3,4). Endokriinista syytä hypoglykemialle ei kuvaamillamme potilailla todettu. Varsinaisia insulinoomatutkimuksia ei kuitenkaan tehty, koska hypoglykemia-aiheutus korjaantui lääkitysmuutoksilla. Samasta syystä pidämme tahatonta sulfonyyliurea- tai insuliinivalmisteiden saantia epätoiminnalliseksi.

Toimivan glukoosiaineenvaihdunnan lisäksi anteriorisen hypotalamuksen alueella sijaitsevan lämmönsäätelykeskuksen vakaus on edellytys elimistön homeostaasille.

Kirjallisuudessa on kuvattu muutamia psykoosilääkkeiden aiheuttamia hypoglykemia- ja hypotermiatapauksia (5–12). Patofysiologinen mekanismi psykoosilääkkeiden ja hypoglykemian välillä on epäselvä, mutta omista potilastapauksissamme on viitteitä siitä, ettei insuliinin erityis jarruuntunut tarkoituksenmukaisesti hypoglykematilanteessa. Hypotermia saattaa välittyä erityisesti serotoniini- mutta myös dopamiiniaineenvaihdunnan kautta (9–12). On myös huomioitava, että tapausselostuksissa usein kuvatut bradykardia ja matala verenpaine ovat tyypillisiä hypotermian oireita (13,14,15).

Psykoosilääkkeiden provosoima hypoglykemia ja hypotermia ovat harvinaisia mutta jopa hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Ilmiö lienee vahvasti alidiagnostoitu, sillä hypoglykemian ja hypotermian aiheuttamat oireet ovat epäspesifisiä, ja nämä syyt psykoottisten tai skitsofreniaa sairastavien potilaiden epämääräisten oireiden taustalla saattavat myös unohtua (TAULUKOT 1 ja 2). Psykoosilääkkeitä käyttäviltä potilailta onkin muistettava mitata lämpötila ja verengluukoosipitoisuus – hypotermiatilanteessa luotettavasti vain laskimo- tai

valtimoverestä – jos heille ilmaantuu hypoglykemiaan tai hypotermiaan sopivia oireita. Psykoosilääkkeiden on raportoitu voivan harvinaisena haittavaikutuksena aiheuttaa myös ketoasidoosia (16).

Lopuksi

Kuten omilla potilaillammekin, haittavaikutukset voivat ilmaantua vasta usean vuoden psykoosilääkkeiden käytön jälkeen, ja akuutit yleissairaudet (potilaat 1 ja 3) saattavat toimia niitä laukaisevina tekijöinä. Tautituksen jälkeen lääkkeen eliminaatio vie aikansa, joten veren-glukoosipitoisuus saattaa pysyä pienenä ja ruumiinlämpö alhaisena useita päiviä. Oireisto voi myös esiintyä ja korjaantua aaltoillen, minkä takia seurantaa on jatkettava riittävän pitkään. Lääkitystauon aikana potilaan psyykkisiä oireita voidaan kokemuksemme mukaan hoitaa esimerkiksi bentsodiatsepiinivalmisteilla ja tarvittaessa deksmedetomidini-infusiolla. Potilaan 3 tapauksen ja kirjallisuuden mukaan haittavaikutuksesta toivuttuaan potilas saattaa myöhemmin sietää ainakin joitakin psykoosilääkkeitä uudelleen (9,10,11). Lääkkeen aloitus on kuitenkin tehtävä lisäämällä annosta hitaasti ja tarkassa valvonnassa. ■

AKI KÄRÄJÄMÄKI, LL, sisätautien erikoislääkäri, gastroenterologiaan erikoistuva lääkäri
Oulun yliopistollinen sairaala, medisiininen tulosalue, sisätaudit, vatsakeskus

TIMO LAURI, LT, apulaisylilääkäri, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri
Oulun yliopistollinen sairaala, medisiininen tulosalue, sisätaudit, tarkkailuosasto

TAPANI EBELING, dosentti, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
Oulun yliopistollinen sairaala, medisiininen tulosalue, sisätaudit, endokrinologian poliklinikka
Oulun yliopisto, kliininen lääketiede, tutkimusyksikkö

TAULUKKO 1. Hypoglykemian (plasman glukoosipitoisuus alle 3,0 mmol/l) oireita.

Näköhäiriöt
Sekavuus
Puhevaikeudet
Pyörryttäminen
Tärinä
Levottomuus
Pahoinvointi
Uneliaisuus
Kouristelu
Kooma

TAULUKKO 2. Hypotermian oireita ja löydöksiä.

Palelu
Lihavärinä
Matala verenpaine
Bradykardia
Sekavuus
Uneliaisuus
Huimaus
Kaatuilu
Muistihäiriöt
Rytmihäiriöt
Puhevaikeudet
Kooma

SIDONNAISUUDET

Aki Käräjämäki: Apuraha (Vaasan Lääkäriyhdistys), osakeomistus (Orion), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ferring)
Timo Lauri ja Tapani Ebeling: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Antipsychotic drug-induced hypoglycemia and hypothermia

This case report comprises three cases of antipsychotic drug-induced hypoglycemia and hypothermia. The mechanisms behind these side-effects are not known, but in hypoglycemia we describe signs of inappropriate insulin secretion. We assume that antipsychotic drug-induced hypoglycemia and hypothermia are underdiagnosed. Antipsychotic drugs are, however, widely used and these rare adverse-effects may occur in the clinical practice. It is of utmost importance to measure blood glucose and body temperature of patients taking these drugs who have unspecific symptoms.

KIRJALLISUUTTA

1. Kansaneläkelaitoksen erityiskorvauksoikeudet ja vammaisetuisuudet. Tilastietokanta Kelasto. www.kela.fi/kelasto.
2. Desimone ME, Weinstock RS. Non-diabetic hypoglycemia. Julkaisussa: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, ym, toim. Endotext. South Dartmouth: MDText.com Inc 2000 [päivitetty 25.3.2016]. www.endotext.org.
3. Sundell J, Ala-Houhala M, Lewitt M, ym. Keuhkokasvaimen aiheuttama hypoglykemia. *Duodecim* 2004;120:2689–92.
4. Westerbacka J, Tuomi T. Myeloomapotilaan sitkeä hypoglykemia. *Duodecim* 2013; 129:773–4.
5. Walter RB, Hoofnagle AN, Lanum SA, Collins SJ. Acute, life-threatening hypoglycemia associated with haloperidol in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:109–10.
6. Suzuki Y, Watanabe J, Fukui N, ym. Hypoglycaemia induced by second generation antipsychotic agents in schizophrenic non-diabetic patients. *BMJ* 2009; 338:a1792.
7. Haruta I, Asakawa A, Inui A. Olanzapine-induced hypoglycemia in anorexia nervosa. *Endocrine* 2014;46:672–3.
8. Landi F, Cesari M, Zuccalà C, ym. Olanzapine and hypoglycemic coma in a frail elderly woman. A case report. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:165–6.
9. Hägg S, Mjörndal T, Lindqvist L. Repeated episodes of hypothermia in a subject treated with haloperidol, levomepromazine, olanzapine, and thioridazine. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:113–5.
10. Papazisis G, Tzellos T, Tahmatzidis D, ym. Late-onset clozapine-induced hypothermia accompanied by electrocardiogram Osborn waves. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:183–5.
11. Brandon Bookstaver P, Miller AD. Possible long-acting risperidone-induced hypothermia precipitating phenytoin toxicity in an elderly patient. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:426–9.
12. Kreuzer P, Landgrebe M, Wittmann M, ym. Hypothermia associated with antipsychotic drug use: a clinical case series and review of current literature. *J Clin Pharmacol* 2012;52:1090–7.
13. Reuler JB. Hypothermia: pathophysiology, clinical settings and management. *Ann Intern Med* 1978;89:519–27.
14. Chen RYZ, Chien S. Plasma volume, red cell volume and thoracic duct lymph flow in hypothermia. *Am J Physiol* 1977; 233:H605–12.
15. Segar WE, Riley PA Jr, Barila TG. Urinary composition during hypothermia. *Am J Physiol* 1956;185:528–32.
16. Guenette MD, Hahn M, Cohn TA, ym. Atypical antipsychotics and diabetic ketoacidosis: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;226:1–12.