

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

Tomasz Pawełczyk, Katarzyna Królewska-Pakuła,
Ewa Kwiecińska, Iwona Kłoszewska

Received: 28.10.2005

Accepted: 24.11.2005

Published: 31.12.2005

Potencjał hepatotoksyczny leków przeciwpsychotycznych: retrospektywna analiza 506 kuracji

Hepatotoxic potential of antipsychotic drugs: retrospective analysis of 506 treatment courses

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Kierownik: dr hab. n. med. Iwona Kłoszewska

Correspondence to: lek. n. med. Tomasz Pawełczyk, dr hab. n. med. Iwona Kłoszewska, Profesor UM, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel. 042 675 73 72, faks 042 675 77 29, e-mail: pawtomek@plusnet.pl, iklosz@csk.am.lodz.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Cel: Ocena retrospektywna częstości występowania podwyższonych wartości aminotransferaz (AT) u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi (LPP) I i II generacji oraz różnic w aktywności AT w przypadku kuracji odmiennymi lekami i kategoriami LPP. **Metoda:** Analizie poddano wyniki aktywności AT oznaczonych w trakcie 506 kuracji LPP, pochodzące z retrospektywnie analizowanej kohorty pacjentów, którzy byli leczeni w Klinice Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych UM w Łodzi w 2003 roku. Uzyskane dane analizowano z wykorzystaniem testów nieparametrycznych. **Wyniki:** Grupy leczone poszczególnymi LPP (stosowanymi w mono- i politerapii) różniły się istotnie pod względem częstości występowania podwyższonych wartości AT ($AST > 3 \times 15$ IU/l; $ALT > 3 \times 17$ IU/l). Wyższy poziom istotności obserwowano dla oznaczeń aktywności ALT w porównaniu z AST. Grupy leczone LPP I i II generacji nie różniły się średnimi aktywnościami AT, natomiast istotne różnice zaobserwowano pomiędzy kuracjami poszczególnymi lekami w obrębie I i II generacji LPP. Lekami, których średnie aktywności AT nie różniły się istotnie w porównaniu z grupą nieleczoną, były: sulpiryd, flupenteksol i zyklopenteksol dla LPP I generacji oraz risperidon i kwetiapina w kategorii LPP II generacji. Najwyższe wartości AT obserwowano w przypadku kuracji perazyną, haloperidolem, kłozapiną i olanzapiną. Hospitalizacje pacjentów, u których doszło do wzrostu aktywności ALT, były istotnie dłuższe, a pomiędzy aktywnością AST a długością hospitalizacji obserwowano istotną korelację o dodatnim kierunku. **Wnioski:** Wzrost wartości AT jest częstym zjawiskiem w trakcie kuracji LPP. Poszczególne LPP mają różny potencjał hepatotoksyczności. U pacjentów obciążonych wywiadem lub wysokim ryzykiem polekowego uszkodzenia wątroby należy stosować leki bezpieczniejsze, do których można zaliczyć sulpiryd, tioksantenę, risperidon i kwetiapinę.

SŁOWA KLUCZOWE: leki przeciwpsychotyczne, hepatotoksyczność, objawy niepożądane, aminotransferazy, bilirubina

Summary

Aim of paper: Retrospective analysis of incidence of increased aminotransferase (AT) activity in patients treated with I and II generation antipsychotic drugs and of differences in AT activity in correlation with different drugs and different classes of drugs. **Method:** Retrospective analysis of AT activity assessed during administration of antipsychotic drugs to 506 patients treated at the Department of Psychiatry of the Elderly and Psy-

chotic Disorders of the Medical University in Łódź in 2003. Data obtained were analysed using non-parametric tests. **Results:** Groups of patients treated with particular antipsychotic drugs (both in mono- and polytherapy) differed significantly as to the incidence of increased AT values ($\text{GOT} > 3 \times 15 \text{ IU/L}$; $\text{GPT} > 3 \times 17 \text{ IU/L}$). A higher level of significance was observed for GPT activity as compared with GOT. Groups of patients treated with I and II generation antipsychotic drugs did not differ as to mean values of AT activity while significant differences were observed between courses of particular drugs within a particular generation of antipsychotic medications. Drugs where mean activity of AT did not differ from that of the control group included: sulpiride, flupenthixol and zuclopenthixol for I generation antipsychotic drugs and risperidone and quetiapine for II generation drugs. Highest values of AT activity were noticed in patients using perazine, haloperidol, clozapine and olanzapine. Duration of hospital stay of patients who experienced an increase in AT activity was significantly longer and there was a significant positive correlation between AT activity and duration of hospital stay. **Conclusion:** An increased AT activity occurs frequently in the setting of antipsychotic treatment. Particular antipsychotic drugs possess a different hepatotoxic potential. Patients with a history of liver disease or at high risk of developing drug-related liver damage, should receive safer drugs, which include sulpiride, thioxanthenes, risperidone and quetiapine.

KEY WORDS: antipsychotic drugs, hepatotoxicity, adverse effects, aminotransferases, bilirubin

WPROWADZENIE

Leki psychotropowe są intensywnie metabolizowane w wątrobie. W piśmiennictwie znaleźć można liczne opisy kazuistyczne uszkodzenia wątroby wywołanego przez leki stosowane w psychiatrii. Tuż po wprowadzeniu do leczenia pierwszego neuroleptyku (LPP) okazało się, że ta grupa leków może także wywoływać ciężkie uszkodzenie wątroby^(1,2).

Opisywano uszkodzenie typu zarówno komórkowego [z podwyższeniem aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST), alaninowej (ALT) lub dehydrogenazy glutaminianowej (GLDH)], jak i cholestazy, które charakteryzuje się występowaniem świądu i przebiega z nieprawidłowymi wartościami fosfatazy alkalicznej (ALP) lub bilirubiny. Aminotransferazy (AT) i GLDH obok γ -glutamylotranspeptydazy (GGT) są wartościowymi wskaźnikami martwicy hepatocytów. Aminotransferaza alaninowa (ALT) jest enzymem swoistym dla uszkodzenia wątroby, ponieważ występuje głównie w cytosolu hepatocytów. Najczęściej odnotowuje się bezobjawowy przebieg poneuroleptycznego uszkodzenia wątroby z umiarkowanie podwyższonymi wartościami enzymów wątrobowych (AT). U chorych z manifestacją żółtaczkową obserwuje się objawy prodromalne pod postacią dolegliwości rzekomogrypowych w ok. 65-90% (gorączka w 33-70%, bóle mięśniowo-stawowe), świądu skóry w 60% oraz objawów żołądkowo-jelitowych w ok. 50% przypadków (ból nadbrzusza, jadłowstręt, nudności). Najlepiej poznany jest mechanizm hepatotoksyczności chloropromazyny (CPZ). Poważne uszkodzenie wątroby opisywano u ok. 1% leczonych chloropromazyną⁽³⁾. Obserwowano występowanie przewlekłego przetrwałego zapalenia wątroby, a także rozwój włóknienia i nadciśnienia wrotnego. Żółtaczka cholestazy występuje u 1% leczonych CPZ i na podstawie obrazu klinicznego może sugerować cholestazę zewnątrzwątrobową, prowadząc czasem do interwencji chirurgicznych. Przyczynami po-

wyższego są: indukowany CPZ skurcz zwieracza bańki wątrobowo-dwunastniczej (Oddiego), zwiększenie lepkości żółci poprzez interakcję metabolitów CPZ z solami żółciowymi oraz zmniejszenie kurczliwości kanalików żółciowych związane z hamowaniem polimeryzacji włókien aktyny. CPZ wpływa niekorzystnie na wiele mechanizmów zaangażowanych w produkcję i transport żółci, prowadząc w konsekwencji do cholestazy wewnątrzwątrobowej – hamowanie $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP-azy}$ i $\text{Mg}^{2+}\text{ATP-azy}$ błonowej, co wiąże się ze zmniejszeniem płynności i zmianami ultrastruktury błony komórkowej⁽³⁾. Uszkodzenie wątroby przez CPZ jest związane zarówno z mechanizmami nadwrażliwości (eozynofilia, nacieki z granulocytów kwasochłonnych w wątrobie, indukcja produkcji przeciwciał przeciwdrożdżowych po podaniu CPZ, osutka skórna poprzedzająca żółtaczkę, nawrót toksyczności przy ponownym podaniu leku), jak i mechanizmem wewnątrzpochodnej toksyczności (*intrinsic hepatotoxicity*), co obserwowano wielokrotnie na modelach zwierzęcych. Dziewięćdziesiąt procent przypadków uszkodzenia wątroby występuje w 1.-5. tygodniu leczenia, przy czym ich większość przypada na pierwsze dwa tygodnie terapii⁽⁴⁾. Inne fenotiazyny (alifatyczne oraz piperazynowe) cechują się nieco niższym potencjałem hepatotoksyczności w porównaniu z CPZ i rzadziej wywołują przebieg żółtaczkowy. Za bezpieczniejsze LPP od fenotiazyn uważa się tioksanteny, choć i w tej grupie obserwowano przypadki żółtaczki. Kłozapina jest lekiem, który w znacznym odsetku terapii powoduje uszkodzenie hepatocytów: wzrost AST powyżej przyjętych norm obserwowano w 40% kuracji, ALT – w 50-60%^(5,6). Przy stosowaniu tego leku występowały także przypadki nadostrego zapalenia wątroby (*hepatitis fulminans*) o piorunującym, letalnym przebiegu⁽⁷⁾. Olanzapina – LPP II generacji strukturalnie podobna do kłozapiny – jest odpowiedzialna przynajmniej za kilka opisanych przypadków ostrego cholestazy i komórkowego uszkodzenia wątroby^(8,9). W piśmiennictwie znajdziemy także doniesienia o hepatotoksycznym

działaniu risperidonu – kolejnego z dostępnych w Polsce LPP II generacji⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Istnieje wiele opisów przypadków poważnego uszkodzenia wątroby związanego z LPP, niemniej jednak autorzy nie znaleźli prac porównujących potencjał hepatotoksyczny LPP I i II generacji na podstawie wskaźników biochemicznych w relatywnie dużych populacjach pacjentów. Hepatotoksyczność można opisywać i badać na kilka sposobów: za pomocą wskaźników a) klinicznych (żółtaczka, cechy zespołu nadwrażliwości: gorączka, świąd współistniejące z cechami biochemicznymi uszkodzenia wątroby); b) biochemicznych (AST, ALT, GLDH, GGTP, ALP); c) histopatologicznych (biopsja wątroby); d) czynnościowych [klirens bromosulfoftaleiny (BSP), HEPIDA]. Najszerzej dostępne i najmniej obciążające dla pacjentów są metody oparte na wskaźnikach klinicznych i biochemicznych i takimi właśnie posłużono się w niniejszej pracy.

CEL

Celem pracy była retrospektywna ocena częstości występowania podwyższonych wartości aminotransferaz (AT) u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi (LPP) oraz analiza różnic w wartościach AT w grupach: aktywnie leczonych i nieleczonych, leczonych poszczególnymi lekami i grupami leków (LPP I i II generacji) oraz w grupach leczonych jednym i wieloma lekami (grupy mono- i politerapii).

BADANI PACJENCI

Przeanalizowano retrospektywnie 506 kuracji neuroleptykami (LPP) u 295 pacjentów w wieku 19-65 lat, hospitalizowanych w Centralnym Szpitalu Klinicznym w Łodzi w 2003 roku. Z dalszej analizy wykluczono osoby

z wywiadem lekowych prób samobójczych (n=16), chorób wątroby (n=2), używania substancji psychoaktywnych (n=28), zespołu zależności alkoholowej lub używania szkodliwego alkoholu etylowego (n=4) oraz osoby leczone za pomocą elektroterapii (n=32). W dalszej analizie wykorzystano dane dotyczące 441 oznaczeń AT, w tym 405 kuracji LPP u 186 pacjentów.

Nie brano pod uwagę terapii krótszych niż 3-dniowe. Oznaczenia aktywności enzymów wątrobowych dokonywane były przy przyjęciu do szpitala i ok. 2 tygodnie po zmianie neuroleptyku (LPP). Oceniano częstość występowania wartości co najmniej trzykrotnie przekraczających prawidłowe wartości średnie aktywności enzymów wątrobowych AST (>3x15 U/l), ALT (>3x17 U/l) oraz średnie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej w grupach leczonych odmiennymi lekami i kategoriami leków. Niezależnie analizowano leczenie za pomocą jednego LPP (monoterapia) oraz kombinacji LPP (politerapia). Osobno porównywano politerapię samymi LPP oraz LPP i innymi lekami często stosowanymi w terapii zaburzeń psychicznych – wykazującymi działanie hepatotoksyczne i mogącymi wpływać na wyniki oznaczeń prób wątrobowych (np. stabilizatory nastroju, takie jak kwas walproinowy, karbamazepina)⁽³⁾. Zależności statystyczne pomiędzy zmiennymi badano przy pomocy testów nieparametrycznych: χ^2 , U Manna-Whitneya, ANOVA rang Kruskala-Wallisa (K-W), korelacji rang Spearmana. Pozostałe analizy były opisowe.

WYNIKI

WSZYSTKIE KURACJE

Częstość kuracji poszczególnymi LPP przedstawia tabela 1. Kuracje przeprowadzono u pacjentów z następującymi rozpoznaniem wg ICD-10: schizofrenia – 83,4%,

Leki	Częstość	Procent
Olanzapina	107	26,4
Klozapina	63	15,6
Sulpiryd	46	11,4
Risperidon	42	10,4
Perazyna	41	10,1
Flupentyksol	27	6,7
Klopiksol	22	5,4
Kwetiapina	19	4,7
Haloperidol	17	4,2
Perfenazyna	6	1,5
Amisulpiryd	5	1,2
Chloroprotysen	4	1,0
Flufenazyna	3	0,7
Chloropromazyna	2	0,5
Tiorydazyna	1	0,2
Ogółem	405	100,0
Bez leku	36	

Tabela 1. Rozkład częstości stosowania poszczególnych leków przeciwpsychotycznych w badanej kohorcie pacjentów

zaburzenia schizofreniczne – 11,2%, inne zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem lub dysfunkcją mózgu, ewentualnie chorobą somatyczną – 2,2%, inne kody – 2,98%. Grupa kuracji przebiegających z podwyższonymi wartościami AST i ALT nie różniła się pod względem wieku, płci, liczby hospitalizacji, długości trwania choroby i diagnozy klinicznej od grupy z prawidłowymi wartościami AT (por. tabela 2). Także grupy pacjentów, u których stosowano poszczególne LPP, nie różniły się podstawowymi cechami demograficznymi, takimi jak wiek ($\chi^2=15,335$, $df=14$, $p=0,287$), płeć ($\chi^2=15,143$, $df=14$, $p=0,368$) i długość hospitalizacji ($\chi^2=17,620$, $df=14$, $p=0,225$, ANOVA rang K-W). Różniły się natomiast długością trwania choroby ($\chi^2=47,454$, $df=14$, $p<0,001$, ANOVA rang K-W) oraz liczbą hospitalizacji ($\chi^2=49,174$, $df=14$, $p<0,001$, ANOVA rang K-W). Na wspomniane wyżej istotności największy wpływ miała grupa pacjentów leczonych klopazyną. Lek ten stosowano u osób dłużej chorujących i częściej hospitalizowanych.

Z uwagi na małą liczebność grup, uniemożliwiającą dokonanie wiarygodnych obliczeń statystycznych, z dalszych analiz wykluczono kuracje lekami, których częstość stosowania w obserwowanej grupie była niższa niż 4%. Dalsze analizy dotyczą 384 kuracji jednym oraz więcej niż jednym LPP.

KURACJE LPP STOSOWANYMI W MONO- I POLITERAPII CZĘŚCIEJ NIŻ W 4% PRZYPADKÓW

Oznaczone wartości aktywności enzymów wątrobowych w grupach leczonej aktywnie i nielezionej LPP róż-

niły się istotnie: AST ($Z=-3,373$, $p<0,01$, test U), ALT ($Z=-4,808$, $p<0,001$, test U). Wyższe średnie wartości AT stwierdzono w grupie leczonej LPP. W powyższych grupach nie obserwowano istotnych różnic wartości bilirubiny całkowitej ($Z=-1,013$, $p=0,311$, test U).

Podwyższenie wartości AST $>3 \times 15$ U/l oraz ALT $>3 \times 17$ U/l obserwowano w przypadku 53 kuracji (13,8%). Grupa z podwyższonymi obydwiema wartościami AT różniła się istotnie pod względem częstości stosowania poszczególnych leków od grupy, w której nie obserwowano wzrostu AST i ALT ($\chi^2=17,807$, $df=8$, $p<0,05$).

Podwyższenie tylko wartości AST $>3 \times 15$ U/l obserwowano w 62 kuracjach (16,1%). Grupa z podwyższonymi wartościami AST różniła się istotnie pod względem częstości stosowania poszczególnych leków od grupy, w której nie obserwowano wzrostu aktywności enzymu ($\chi^2=17,807$, $df=8$, $p<0,05$). Podobnie w grupie pacjentów z podwyższonymi jedynie wartościami ALT $>3 \times 17$ U/l ($n=120$; 31,3%) odnotowano istotne różnice w częstościach stosowania różnych LPP ($\chi^2=23,548$, $df=8$, $p<0,01$). Nie obserwowano istotnych różnic w stężeniu bilirubiny w grupach kuracji odmiennymi lekami ($\chi^2=10,927$, $df=8$, $p=0,206$).

W grupach leczonych jednym i więcej niż jednym lekiem mogącym działać hepatotoksycznie (mono- i politerapia) nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości podwyższenia wartości AST ($Z=-0,808$, $p=0,419$, test U) i ALT ($Z=-0,988$, $p=0,323$, test U).

Nie obserwowano także istotnych różnic aktywności AT pomiędzy grupami leczonymi LPP I i II generacji: AST ($Z=-0,808$, $p=0,419$, test U), ALT ($Z=-0,988$, $p=0,323$, test U). Hospitalizacje w przypadku kuracji LPP, w czasie

A:		AST i ALT >3x		AST i ALT ≤3x		Test χ^2 p
		n=72	(%)	n=333	(%)	
Diagnoza	F20	62	15,38	274	67,99	$\chi^2=9,384$, $df=8$ NS
	F25	9	2,23	36	8,93	
	inne	1	0,25	21	5,21	
Płeć	M	50	12,35	191	47,16	$\chi^2=3,59$, $df=1$ NS
	K	22	5,43	142	35,06	

B:	AST i ALT >3x	AST i ALT ≤3x	Test U Manna-Whitneya	
	n	N	Z	p
Wiek	66	313	-0,57121	NS
Hospitalizacja	67	310	-1,74443	NS
Lata choroby	66	299	-0,84234	NS

Tabela 2. Wpływ zmiennych demograficznych na występowanie podwyższonych wartości aminotransferaz (A) oraz istotność różnic wartości zmiennych demograficznych w grupach podwyższonych i prawidłowych aktywności AT (B). F20 – schizofrenia, F25 – zaburzenie schizofreniczne, M – płeć męska, K – płeć żeńska

Kategoria leku	Lek 1.	Kierunek zależności	Lek 2.	Różnice aktywności AST	Różnice aktywności ALT	Różnice stężeń bilirubiny
				p<	p<	p<
LPP II	Olanzapina	>	Klozapina Risperidon Kwetiapina	NS 0,01 NS	NS 0,001 NS	NS NS NS
	Klozapina	>	Risperidon Kwetiapina	0,01 NS	0,01 NS	NS NS
	Risperidon		Kwetiapina	NS	NS	NS
LPP I	Flupentyksol	< <	Perazyna Sulpiryd Haloperidol Klopiksol	0,01 NS 0,01 NS	0,01 NS 0,01 NS	NS NS 0,05 NS
	Perazyna	> < >	Sulpiryd Haloperidol Klopiksol	0,01 NS 0,001	0,01 NS 0,01	NS 0,05 NS
	Sulpiryd	<	Haloperidol Klopiksol	0,01 NS	0,01 NS	0,01 NS
	Haloperidol	>	Klopiksol	0,01	0,01	NS
LPP II vs LPP I	Olanzapina	< > > >	Perazyna Haloperidol Flupentyksol Sulpiryd Klopiksol	NS NS 0,01 0,01 0,01	NS NS 0,01 0,01 0,01	NS 0,01 NS NS NS
	Klozapina	< > >	Perazyna Haloperidol Flupentyksol Sulpiryd Klopiksol	NS NS 0,01 0,01 0,01	NS NS 0,01 0,01 0,01	NS 0,05 NS NS NS
	Risperidon	< <	Perazyna Haloperidol Flupentyksol Sulpiryd Klopiksol	0,001 0,01 NS NS NS	0,001 0,01 NS NS NS	NS 0,01 NS NS NS
	Kwetiapina	<	Perazyna Haloperidol Flupentyksol Sulpiryd Klopiksol	NS NS NS NS NS	NS NS NS NS NS	NS 0,05 NS NS NS
BL vs LPP	BL	< < < <	Olanzapina Klozapina Risperidon Kwetiapina Flupentyksol Perazyna Sulpiryd Haloperidol Klopiksol	0,001 0,001 NS NS NS 0,001 NS 0,001 NS	0,001 0,001 NS NS NS 0,001 NS 0,001 NS	NS NS NS NS NS NS NS 0,01 NS

Tabela 3. Monoterapia LPP. Różnice w średnich aktywnościach AT przy kuracji poszczególnymi LPP. Test U M-W. BL – grupa nieleczone

których doszło do wzrostu aktywności AT, były istotnie dłuższe niż hospitalizacje przy kuracjach LPP, w trakcie których nie obserwowano powyższej patologii (mediana AST=130 vs 104 dni, $Z=2,401$, $p<0,05$, test U; ALT=136 vs 99 dni, $Z=4,231$, $p<0,0001$, test U).

MONOTERAPIA LEKAMI STOSOWANYMI CZĘŚCIEJ NIŻ W 4% KURACJI

Następnie analizie poddano kuracje, w których stosowano tylko jeden LPP ($n=198$). Stwierdzono istotne różnice w częstości występowania podwyższonych wartości AT w zależności od stosowanego leku (AST: $\chi^2=21,3$, $df=8$, $p<0,01$; ALT: $\chi^2=33,58$, $df=8$, $p<0,0001$). Nie obserwowano istotnych zależności pomiędzy stężeniem bilirubiny całkowitej a rodzajem stosowanego leku ($\chi^2=14,394$, $df=8$, $p=0,072$, ANOVA rang K-W). Nie odnotowano różnic pod względem częstości występowania podwyższonych wartości AT pomiędzy grupami leczonymi LPP I i II generacji: AST ($\chi^2=0,117$, $df=1$, $p=0,732$), ALT ($\chi^2=0,012$, $df=1$, $p=0,913$).

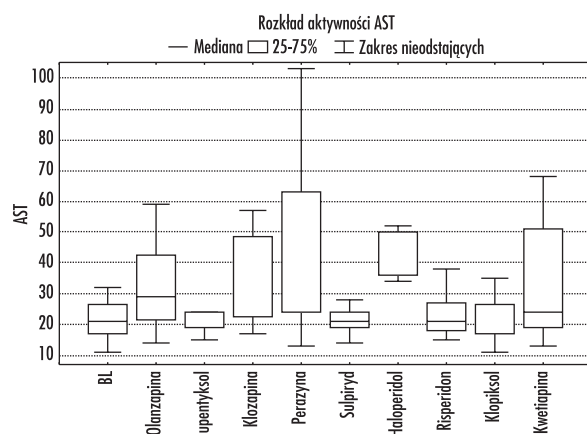
W dalszej kolejności badano różnice aktywności AT pomiędzy poszczególnymi lekami w obrębie kategorii LPP II ($n=134$) i I generacji ($n=69$) stosowanych w monoterapii. W przypadku LPP II generacji obserwowano istotne różnice pomiędzy poszczególnymi lekami w aktywności AST ($\chi^2=3,658$, $df=4$, $p<0,01$, ANOVA rang K-W) i ALT ($\chi^2=14,938$, $df=4$, $p<0,01$, ANOVA rang K-W). Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy stężeniem bilirubiny całkowitej a rodzajem stosowanego leku ($\chi^2=1,99$, $df=4$, $p=0,738$, ANOVA rang K-W). Pomędzy poszczególnymi LPP I generacji również obserwowano istotne różnice w aktywności AST ($\chi^2=24,153$, $df=4$, $p<0,001$, ANOVA rang K-W) i ALT ($\chi^2=21,437$, $df=4$, $p<0,001$, ANOVA rang K-W) oraz stężeniu bilirubiny całkowitej ($\chi^2=10,908$, $df=4$, $p<0,05$, ANOVA

rang K-W). Różnice w aktywnościach AT dla poszczególnych leków i w porównaniu z grupą nieleczoną (BL) przedstawia tabela 3 oraz rys. 1 i 2.

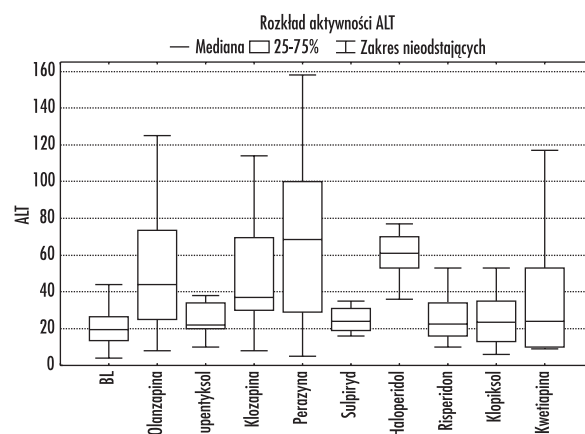
Hospitalizacje w przypadku monoterapii LPP, w czasie których doszło do wzrostu aktywności ALT $>3 \times 17$ U/l, były istotnie dłuższe niż hospitalizacje przy kuracjach LPP, w trakcie których nie obserwowano powyższej patologii (mediana: 111 vs 84,5 dnia, $Z=2,366$, $p<0,05$, test U). Uwidoczniono także istotną korelację pomiędzy aktywnością ALT a długością hospitalizacji (wsp. korelacji rang Spearmana $r=0,1967$, $p<0,01$). Nie obserwowano istotnych korelacji pomiędzy wiekiem badanych a aktywnością AT, a także istotnych różnic w wielkości stosowanej dawki poszczególnych LPP w grupach z podwyższonymi i prawidłowymi wartościami AT.

OMÓWIENIE

W piśmiennictwie znaleźć można wiele opisów przypadków uszkodzenia wątroby przez LPP. Jednakże prac porównujących częstość występowania niemego klinicznie wzrostu aktywności jest niewiele. Częstość występowania wartości AT przekraczających przyjęte normy, którą obserwowano w niniejszej pracy, pozostaje w zgodności z wynikami badań przeprowadzonych wcześniej. Grupa niemieckich badaczy oceniała częstość występowania patologicznych wartości wskaźników biochemicznych uszkodzenia wątroby w populacji 10 445 pacjentów leczonych LPP w latach 1979-1984⁽¹³⁾. Obserwowali oni wartości ALT powyżej 50 U/l u 60%, a powyżej 100 U/l – u 7% leczonych. W przypadku klozapiny Macfarlane i wsp. stwierdzili podwyższenie AT u 30-50% wszystkich leczonych⁽⁷⁾. Dumortier i wsp. oceniają, że w przypadku stosowania fenotiazyn u 20% pacjentów aktywność AT przekracza wartości powszechnie przyjętych norm⁽¹⁴⁾. Żółtaczka związana ze stosowaniem LPP jest stosunkowo rzadkim zjawiskiem. Ocenia się, że występuje u ok.



Rys. 1. Średnie aktywności AST w przypadku kuracji poszczególnymi lekami. BL – grupa nieleczona. ANOVA rang K-W $\chi^2=51,175$, $df=9$, $p<0,001$



Rys. 2. Średnie aktywności ALT w przypadku kuracji poszczególnymi lekami. BL – grupa nieleczona. ANOVA rang K-W $\chi^2=57,843$, $df=9$, $p<0,001$

1% pacjentów leczonych CPZ. W przypadku innych LPP odsetek ten jest jeszcze niższy, nawet w grupie fenotiazyn strukturalnie podobnych do CPZ⁽¹⁾. W grupie badanej w niniejszej pracy nie obserwowano żadnego przypadku żółtaczki cholestatycznej po włączeniu LPP. Grupy LPP I i II generacji nie różniły się istotnie między sobą pod względem częstości obserwowanej wątrobowej patologii enzymatycznej. Jednakże wewnątrz wymienionych wyżej grup obserwowano istotne różnice. Najbezpieczniejszymi w aspekcie uszkodzenia wątroby LPP I generacji okazały się: flupentyksol, zuklopentyksol i sulpiryd (aktywności AT nieistotnie zmienione w porównaniu z grupą nieleczoną). Natomiast istotny, w porównaniu z grupą bez leku, wzrost AT obserwowano najczęściej w przypadku kuracji perazyną i haloperidolem. Wśród LPP II generacji nieistotne różnice wartości AT w porównaniu z grupą nieleczoną obserwowano w przypadku kuracji risperidonem i kwetiapiną. Natomiast przy leczeniu kłozapiną i olanzapiną występowały istotne różnice AT w porównaniu z grupą bez leku. W badanej populacji nie uwidoczniło się zależności pomiędzy liczbą stosowanych LPP a wartościami aktywności AT. Niezgodność tej obserwacji z wcześniej wykonanymi badaniami⁽¹⁵⁾ można wyjaśnić retrospektywnym modelem niniejszego badania i jego ograniczeniami. Politerapię LPP stosuje się najczęściej u pacjentów lekoopornych, zwykle w dalszej kolejności i po próbie uzyskania poprawy przy użyciu jednego leku. Jeśli przy stosowaniu jednego leku obserwuje się objawy niepożądane, w tym wzrosty AT, to zwykle rzadziej i z dużą ostrożnością wykorzystuje się w terapii więcej leków. Możliwe jest zatem, że populacja pacjentów o niskim ryzyku hepatotoksyczności była nadmiernie reprezentowana w grupie politerapii.

Wystąpienie patologii enzymatycznej w zakresie AT wiązało się w niniejszej pracy z istotnym wydłużeniem czasu hospitalizacji co – biorąc pod uwagę częstość zjawiska – powoduje zapewne wymierne zwiększenie kosztów terapii.

W piśmiennictwie spotyka się opisy kazuistyczne hepatotoksyczności indukowanej każdym LPP II generacji. W pracach porównujących częstość występowania podwyższonych wartości aminotransferaz zwracano uwagę na częstsze występowanie powyższej patologii enzymatycznej w przypadku kłozapiny (50-60%)^(3,15). Większą częstość obserwowanych podwyższonych wartości AT przy kuracji olanzapiną niż risperidonem można wyjaśnić podobieństwem budowy i metabolizmu kłozapiny i olanzapiny. Kłozapina i olanzapina są intensywnie metabolizowane przez układ enzymatyczny cyp1A2 cytochromu P450, zjawiska tego nie obserwuje się w przypadku risperidonu (cyp2D6) i kwetiapi (cyp3A4)⁽¹⁶⁾. Powyższe wyjaśnienie można traktować jedynie jako hipotezę, ponieważ dokładny mechanizm hepatotoksyczności LPP II generacji nie został poznany⁽¹⁴⁾. Faktem wartym odnotowania jest obserwowana w ni-

niejszej pracy wyższa częstość wzrostów AT w trakcie kuracji haloperidolem niż przy leczeniu kłozapiną. Odmienne obserwacje poczynili Dumortier i wsp.⁽¹⁴⁾ oraz Hummer i wsp.⁽¹⁷⁾ Przyczyną powyższych niezgodności może być względnie niska liczebność kuracji haloperidolem w badanej kohorcie pacjentów (por. tabela 1).

Do czynników ryzyka uszkodzenia wątroby w trakcie terapii LPP zalicza się wysokie dawki dobowe i stężenia LPP w surowicy, wiek, otyłość i cukrzycę oraz związane z nimi stłuszczenie wątroby, używanie środków psychoaktywnych (w tym szczególnie C₂H₅OH, kokainy, amfetaminy i pochodnych), a także występowanie w przeszłości chorób i wrodzonych zaburzeń czynności wątroby⁽¹⁴⁾. Zatem pacjentów obciążonych powyższymi czynnikami ryzyka oraz wywiadem hepatotoksyczności wywołanej przez LPP należy leczyć lekami bezpieczniejszymi, do których w tym badaniu należały sulpiryd, tioksanten, risperidon i kwetiapina.

Ograniczeniami niniejszej pracy są retrospektywny model badania z niemożnością kontrolowania wszystkich czynników mogących wpływać na wynik, takich jak obecność stłuszczenia wątroby, niewykrytych zaburzeń gospodarki węglowodanowej, przewlekłych, skąpoobjawowych wirusowych zapaleń wątroby, używanie substancji psychoaktywnych, oraz relatywnie niska liczebność grup leczonych poszczególnymi lekami w monoterapii. Aby wykluczyć wpływ na wynik końcowy błędu systematycznego doboru pacjentów do poszczególnych grup, związanego z wymienionymi ograniczeniami, zaplanowano wykonanie badania prospektywnego, które jest obecnie prowadzone w Klinice Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wyniki tego badania są spodziewane na koniec 2005 roku.

WNIOSKI

1. Wzrost aktywności AT w trakcie leczenia LPP jest zjawiskiem stosunkowo częstym.
2. W przypadku kuracji risperidonem, kwetiapią, flupentyksolem, zuklopentyksolem i sulpirydem w badanej populacji nie stwierdzono istotnych różnic aktywności AT w porównaniu z grupą nieleczoną LPP.
3. Istotnie wyższe aktywności AT w porównaniu z grupą nieleczoną LPP obserwowano w przypadku kuracji olanzapiną, kłozapiną, perazyną, haloperidolem.
4. Kuracje z wykorzystaniem LPP II generacji nie różniły się istotnie częstością występowania podwyższonych wartości AT w porównaniu z kuracjami LPP I generacji, choć w obrębie ww. grup obserwowano istotne różnice wewnątrzgrupowe.
5. Na podstawie niniejszej pracy za leki obdarzone najmniejszym potencjałem hepatotoksyczności mierzonym wskaźnikami biochemicznymi można uznać sulpiryd i tioksanten (flupentyksol i zuklopentyksol), szczególnie jeśli są podawane w formie parenteral-

- nej (zmniejszony tzw. efekt pierwszego przejścia), a z LPP II generacji risperidon i kwetiapinę.
6. Nieme klinicznie podwyższenie wartości AT powodowało w badanej populacji istotne wydłużenie czasu hospitalizacji (średnio o niespełna 4 tygodnie), co wiąże się ze wzrostem kosztów leczenia.
 7. W przypadku pacjentów obciążonych ryzykiem hepatotoksyczności (zaawansowany wiek, choroby i wcześniejsze uszkodzenie wątroby, wywiad nadwrażliwości na leki psychotropowe) wskazane jest wybieranie leków o mniejszym potencjale hepatotoksyczności oraz monitorowanie aktywności AT, które powinno być częste w pierwszych 3-5 tygodniach leczenia.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Hollister L.E.: Adverse reactions to phenothiazines. *JAMA* 1964; 189: 311-313.
2. Zimmerman H.J., Maddrey W.C.: Toxic and drug-induced hepatitis. W: Schiff L., Schiff E.R. (red.): *Diseases of the Liver*. JB Lippincott, Philadelphia 1993: 707-769.
3. Zimmerman H.J.: Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999.
4. Zimmerman H.J.: Manifestations of hepatotoxicity. *Ann. NYAS Acad. Sci.* 1963; 104: 954.
5. Dorta G., Siebenmann R., Frohli P. i wsp.: [Clozapine-induced cholestatic jaundice: a case report]. *Z. Gastroenterol.* 1989; 27: 388-390.
6. Stricker B.H.C.: *Drug-Induced Hepatic Injury*. Elsevier, Amsterdam 1993.
7. Macfarlane B., Davies S., Mannan K. i wsp.: Fatal acute fulminant liver failure due to clozapine: a case report and review of clozapine-induced hepatotoxicity. *Gastroenterology* 1997; 112: 1707-1709.
8. Jadallah K.A., Limauro D.L., Colatrella A.M.: Acute hepatocellular-cholestatic liver injury after olanzapine therapy. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 357-358.
9. Raz A., Bergman R., Eilam O. i wsp.: A case report of olanzapine-induced hypersensitivity syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 321: 156-158.
10. Krebs S., Dormann H., Muth-Selbach U. i wsp.: Risperidone-induced cholestatic hepatitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13: 67-69.
11. Benazzi F.: Risperidone-induced hepatotoxicity. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 241.
12. Phillips E.J., Liu B.A., Knowles S.R.: Rapid onset of risperidone-induced hepatotoxicity. *Ann. Pharmacother.* 1998; 32: 843.
13. Grohmann R., Rüther E.: *Neuroleptika*. W: Grohmann R., Rüther E., Schmidt L.G. (red.): *Unerwünschte Wirkungen von Psychopharmaka: Ergebnisse der AMÜP-Studie*. Springer Verlag, Berlin 1994: 42-133.
14. Dumortier G., Cabaret W., Stamatidis L. i wsp.: [Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs]. *Encephale* 2002; 28 (6 cz. 1): 542-551.
15. Gaertner I., Altendorf K., Batra A., Gaertner H.J.: Relevance of liver enzyme elevations with four different neuroleptics: a retrospective review of 7,263 treatment courses. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 21: 215-222.
16. Prior T.I., Baker G.B.: Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J. Psychiatry Neurosci.* 2003; 28: 99-112.
17. Hummer M., Kurz M., Kurzthaler I. i wsp.: Hepatotoxicity of clozapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 17: 314-317.

Komunikat

W każdym numerze czasopisma publikujemy informacje o nadchodzących zjazdach i sympozjach dla lekarzy. Komunikaty te zamieszczamy nieodpłatnie.

Jeśli Państwa Klinika lub Towarzystwo planuje zorganizowanie takiego wydarzenia, prosimy o nadesłanie do redakcji „Aktualności Neurologicznych” notatki o zjeździe na adres kwartalnik „Aktualności Neurologiczne”, ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa, fax: 022 842 53 63, e-mail: redakcja@neurologia.com.pl

Redakcja