

Zaburzenia funkcji wątroby w przebiegu długotrwałego leczenia risperidonem u chorego na schizofrenię – opis przypadku

Liver in schizophrenic patient after long-term risperidone treatment – case report

Jacek R a d z i k¹, Bartosz Grotthus², Jerzy Leszek¹

¹ Katedra i Klinika Psychiatrii AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Kiejna

² Katedra i Zakład Farmakologii AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Szela

Summary

We present a 51-year old man with an 18 year history of chronic paranoid schizophrenia. The last four years he was treated only with risperidone at the dose 3 mg per day. He was admitted to hospital due to a psychotic decompensation. Jaundice and skin pruritus were also observed at admission. Laboratory tests revealed elevated liver enzymes. Cholestatic and viral hepatitis were excluded. Risperidone was changed to other antipsychotic drugs.

After 7 weeks of treatment the patient was discharged with significant improvement of his mental condition. The liver function test results returned to normal values except for the slightly increased total bilirubin level. Regular liver monitoring was suggested.

In this case liver dysfunction was possibly correlated with long-term risperidone therapy.

Słowa klucze: risperidon, zaburzenia funkcji wątroby

Key words: risperidone, liver dysfunction

Wprowadzenie

Zażywanie leków jest częstą przyczyną uszkodzeń wątroby [1]. Mogą one być wynikiem bezpośredniego działania toksycznego leku, predyspozycji genetycznej lub reakcji nadwrażliwości. Reakcja nadwrażliwości dotyczy największego odsetka tych uszkodzeń. Rozpoznanie polekowego uszkodzenia wątroby może być utrudnione z powodu braku zależności czasowej między zażywaniem leku a wystąpieniem objawów chorobowych oraz braku cech swoistych. Obraz kliniczny i histopatologiczny może odpowiadać prawie każdej chorobie wątroby. Wprawdzie większość polekowych

uszkodzeń przebiega relatywnie ostro i szybko, a po odstawieniu leku dochodzi do ustąpienia objawów, to zdarza się niekiedy przebieg przewlekły, do marskości włącznie [2].

Spośród leków stosowanych w leczeniu psychoz za potencjalnie hepatotoksyczne uważane są zwłaszcza klasyczne neuroleptyki o budowie fenotiazynowej [2]; dane dotyczące neuroleptyków atypowych (II generacji) w tym zakresie są skąpe z uwagi na relatywnie krótki okres od wprowadzenia ich na rynek. Risperidon został wprowadzony do lecznictwa światowego w 1992 roku. W randomizowanych badaniach klinicznych obejmujących większą liczbę pacjentów risperidon był lekiem dobrze tolerowanym. Istnieją jednak pojedyncze doniesienia kazuistyczne [3, 4, 5] oraz badania przeprowadzone w niewielkich grupach pacjentów [6], które zdają się wskazywać na potencjalny uszkadzający wpływ risperidonu na wątrobę. Donoszono w nich o uszkodzeniu komórek wątroby, zarówno przez bezpośrednie działanie toksyczne na hepatocyty [7], jak i związane z mechanizmem cholestazy [8].

Poniżej opisujemy przypadek pacjenta przewlekle leczonego risperidonem, u którego zaobserwowano zaburzenia funkcji wątroby.

Opis przypadku

Pacjent S.M., lat 51, kawaler, od 18 lat leczony z powodu schizofrenii paranoidalnej spełniającej kryteria ICD-10, dotychczas hospitalizowany 4-krotnie, bez internistycznej przeszłości chorobowej. W czasie ostatniej hospitalizacji, w 1999 roku, u pacjenta po raz pierwszy w leczeniu choroby zastosowano risperidon w dawce 3 mg na dobę. Wykonane przed rozpoczęciem terapii badania laboratoryjne, w tym testy funkcji wątroby, nie wykazywały odchyień od normy. W trakcie trzymiesięcznej monoterapii risperidonem objawy psychotyczne ustąpiły i nie zaobserwowano działań niepożądanych leku. Pacjent kontynuował leczenie w niezmienionej dawce w trybie ambulatoryjnym przez 4 lata. W tym czasie nie przyjmował w sposób ciągły żadnych innych leków ani nie spożywał alkoholu. Ponieważ nie podejrzewano patologii wątroby, pacjent nie był – do chwili przyjęcia do kliniki – poddany badaniom diagnostycznym.

Został przyjęty na oddział pod koniec 2003 roku z powodu ponownego zaostrenia się objawów schizofrenii paranoidalnej, ponadto uskarżał się na świąd skóry brzucha trwający od 2 tygodni. W badaniu fizykalnym stwierdzono niewielkiego stopnia zażółcenie śluzówek oraz powiększenie wątroby 1 cm poniżej łuku żebrowego z towarzyszącą tkliwością. W wykonanych przy przyjęciu badaniach laboratoryjnych uzyskano: bilirubina całkowita – 2,5 mg/dl, AspAT – 49 U/l, AlAT – 91 U/l, wyniki innych badań (morfologia z rozmazem, badanie ogólne moczu, OB, GGTP, fosfataza alkaliczna) mieściły się w granicach normy. W badaniach serologicznych nie wykazano obecności przeciwciał anty-HCV i antyHbs. W wykonanym USG jamy brzusznej, poza cechami stłuszczenia wątroby oraz nieznacznie poszerzonym przewodem żółciowym wspólnym, nie stwierdzono istotnych zmian. Na biopsję wątroby pacjent nie wyraził zgody. Odstawiono risperidon, włączając olanzapinę w dawce 10 mg na dobę. Pomimo poprawy stanu psychicznego po 6 dniach monoterapii olanzapiną lek odstawiono, ponieważ nie stwierdzono normalizacji w kontrolnych badaniach funkcji wątroby

(bilirubina całkowita – 2,35 mg/dl, AspAT – 63 U/l, AlAT – 128 U/l). Zastosowano sulpiryd w dawce początkowej 100 mg, zwiększanej stopniowo do 400 mg. W czasie miesięcznej monoterapii sulpirydem obserwowano stopniową normalizację poziomu enzymów wątrobowych oraz spadek hiperbilirubinemii do wartości 1,61 mg/dl bez towarzyszącego zażółcenia śluzówek.

Po 7 tygodniach leczenia pacjent został wypisany w dobrym stanie psychicznym z zaleceniem kontynuacji leczenia sulpirydem oraz okresowej kontroli funkcji wątroby w poradni hepatologicznej.

Omówienie

Większość polekowych uszkodzeń wątroby stanowią reakcje nadwrażliwości na podłożu idiosynkrazji, których nie można przewidzieć i w których nie zawsze występuje związek czasowy pomiędzy przyjmowaniem leku a pojawieniem się objawów chorobowych. W opisywanym przez nas przypadku ujawnienie związku pomiędzy zaburzeniami funkcji wątroby a włączonym do terapii risperidonem wydaje się możliwe. Jednak rozpoznanie hepatotoksycznego działania leku zawsze przysparza wielu trudności. Istnieją różne klasyfikacje umożliwiające ocenę stopnia hepatotoksyczności. Kryteria International Consensus Criteria rozpoznania hepatotoksycznego działania leków obejmują [9]:

- 1 – wystąpienie objawów uszkodzenia wątroby między 5 a 90 dniem od początku przyjmowania leku lub pojawienie się cech uszkodzenia komórek wątrobowych do 15 dnia, bądź cech cholestazy do 30 dnia od odstawienia leku;
- 2 – szybkie obniżanie się aktywności aminotransferaz (co najmniej o 50% w ciągu 8 dni) po odstawieniu leku;
- 3 – wykluczenie innych przyczyn uszkodzenia wątroby w wyniku przeprowadzenia szczegółowego wywiadu, dodatkowe badania laboratoryjne, między innymi serologiczne, oraz każdorazowo biopsję wątroby;
- 4 – wystąpienie objawów uszkodzenia wątroby po ponownym podaniu leku.

Reakcję hepatotoksyczną rozpoznajemy, jeżeli spełnione są trzy pierwsze kryteria lub dwa pierwsze w połączeniu z ostatnim. Opisywany przypadek spełnia kryterium 2, dla kryterium 1 brakuje wystarczających danych, w kryterium 3 zostały wykluczone inne potencjalne przyczyny uszkodzenia wątroby, choć na wykonanie biopsji pacjent nie wyraził zgody. W innej klasyfikacji, określającej prawdopodobieństwo hepatotoksycznego działania leków – Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) [2], opisywany wyżej przypadek uzyskał 5–6 punktów, co oznacza, że zaburzenie funkcji wątroby w wyniku długotrwałego działania risperidonu można uznać za prawdopodobne.

Stosowanie nowych leków przeciwpsychotycznych, o których hepatotoksyczności niewiele wiadomo, rodzi konieczność wykazania ich pełnego bezpieczeństwa dla wątroby, szczególnie w sytuacji długotrwałego ich podawania. Wobec niewielkiej liczby doniesień naukowych opartych głównie na pojedynczych przypadkach chorych leczonych atypowymi neuroleptykami, wykonywanie regularnej oceny funkcji

wątroby wydaje się w pełni uzasadnione i powinno stanowić obowiązujący algorytm postępowania [10].

Írdórlic' d'l-lir-né óóíęóčč a d'đólńńń áęcńléüńńáí éł-líc' đlńđlđčáńńé áíeüńńáí řčęíđlícłé. Íđ'čńńíčł íráęłálic'.

Ńńáldćńńł

Đđlńńńńáéłńń ęęčłč=łńęł íráęłálicł ířá 51-éłńńčé áíeüńńé, áíęłłłáí 18 éłń řčęíđlícłé đ'đńńńčáéüńńáí ńčđń, ęńńđúé áúé đ'đčł'ń á áíeüńńčó đń-đńáńńó íáńńđłłč' đ'ńčółčń. Á ńł-lícł đ'ńńéłálicł =łńńđł éłń đ'ńńń' íń đ'đčłččřé ńřéáęł đlńđlđčáń đ'ń 3 éá á ńóńęč. Đđč đ'đčłéł áíeüńńáí ńńéł-lír éłńńóńń č čóá ęłčč. Á éřáđńńđńńúó čńńéłáńńáńńč' ó ířéáłń đ'ńáńńłłčł áłéč=čłń đ'đńńéłńđńá óóíęóčč đ'l-líc. Áí áđłé' đ'ńńéłáńńúóčč áčńáńńńč=łńęčó éłńńáńńó čńńéłáńńáńńčé čńęęł-lń ęńđńéłłéčé áčđńńé čłéńńóčč č óńéłńńńńč=łńęčł óń čłéńńóč. Đlńđlđčáńń áúé čńęęł-lń čę éł-líc', ř áúéč ááłáłń čłńł đ'đńńčáńđ'ńčóńńč=łńęčł đ'đłđ'đńńú.

Áí áđłé' 7-éč íłáłéüńńáí éł-líc' đ'ńéó=lír ńđńéřččńńč' đ'ńčóč=łńęłáń ńńńń' íč', ř đ'ńęčńńłéč óó-íęóčč đ'l-líc đ'đ'đńńčéčńńú č áúéč á ńđéł. Ńńáldćńńł áčéččđńńčńńń ńńęčł ńńčęčéńńń, óńń' ńńńńáńń' íř íłńęłéüęł đ'ńáńńłńńé óđńáłń áłđńńéł áđńńčóńń ńđéń. Đđč áúđ'čńęł áíeüńńáí áúéł đ'đłáńńčńń-lń ęńńđńéńńł čńńéłáńńáńńčł á áłđ'ńńéńńč=łńęłé áčńđ'ńńłđł.

Á ńđ'čńńáńńéłé íráęłálicłé, đ'ń-áčáčéńńó, 'áé' ńńń' áńęčłńńéł ńá'čé áčńńóóíęóčč đ'l-líc ń áęcńléüńńé đ'đéłłłéłé đlđlđčáńń.

Störungen in der Leberfunktion im Verlauf der langfristigen Behandlung mit Risperidon bei einem Schizophrenen – Fallbeschreibung

Zusammenfassung

Man beschrieb den Fall eines 51-jährigen Patienten, der seit 18 Jahren an paranoide Schizophrenie leidet. Er wurde ins Krankenhaus wegen der Exazerbation der Psychose aufgenommen. Durch die letzten vier Jahre hatte er immer nur Risperidon in der Dosis 3 mg/Tag eingenommen. Bei der Aufnahme wurden Gelbsucht und Hautjucken beobachtet. In den Laboruntersuchungen wurden erhöhte Werte der Parameter der Leberfunktion festgestellt. Während der weiteren Diagnostik wurde der cholestatische und virenabhängige Grund der Gelbsucht ausgeschlossen. Risperidon wurde entzogen und andere antipsychotische Medikamente wurden eingenommen.

Während sieben Wochen langer Behandlung wurde die Normalisierung des psychotischen Zustandes erzielt. Die Indexe der Leberfunktion kehrten in den Normalzustand zurück. Der Bilirubinspiegel verringerte sich auch, obwohl er noch über die obere Normgrenze blieb. Bei der Entlassung wurden dem Patienten Kontrollen in der hepatothologischen Beratungsstelle empfohlen.

In dem beschriebenen Fall scheint es möglich zu sein, die Disfunktionen der Leber mit der chronischen Anwendung von Risperidon zu verbinden.

Les troubles du fonctionnement de la foie dans la thérapie de longue terme de risperidone d'un schizophrène – description d'un cas

Résumé

Les auteurs décrivent le cas d'un patient de 51 ans, hospitalisé à cause de la schizophrénie paranoïde chronique dont il souffre depuis 18 ans. Depuis 4 ans il suit la thérapie de risperidone de 3 mg par jour. Au cours de son hospitalisation on observe chez lui la jaunisse et le prurit de la peau. Les testes laboratoires relèvent le niveau plus élevé des enzymes hépatiques. On exclue l'hépatite virale et cholestatique. On ordonne le changement de la thérapie de risperidone – le

malade prend d'autres médicaments antipsychotiques. Après 7 semaines l'état psychique du patient se normalise et le fonctionnement de la foie fait la même chose, seulement le niveau de la bilirubine reste un peu plus élevé. On conseille au patient de contrôler régulièrement le fonctionnement de la foie. Ce cas présenté ci-dessus suggère la corrélation de troubles du fonctionnement de la foie et de la thérapie de longue durée de risperidone.

Piśmiennictwo

1. Konturek S. *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. Warszawa: PZWL; 2001, s.604–607.
2. Selim K, Kaplowitz N. *Hepatotoxicity of psychotropic drugs*. *Hepatology*. 1999; 29: 1347–1351.
3. Whitworth A, Liensberger D, Fleischhacker W. *Transient increase of liver enzymes induced by risperidone: two case reports*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999; 19: 475–476.
4. Cordeiro Q, Elkis H. *Pancreatitis and cholestatic hepatitis induced by risperidone*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 21: 529–530.
5. Fuller M, Simon M, Freedman L. *Risperidone-associated hepatotoxicity*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996; 16: 84–85.
6. Szigethy E, Wiznitzer M, Branicky L, Maxwell K, Findling R. *Risperidone-induced hepatotoxicity in children and adolescents? A chart review study*. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 1999; 9: 93–98.
7. Benazzi F. *Risperidone-induced hepatotoxicity*. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 241.
8. Krebs S, Dormann H, Muth-Selbach U, Hahn E, Brune K, Schneider H. *Risperidone-induced cholestatic hepatitis*. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13: 67–69.
9. Szeląg A. *Patomechanizmy hepatotoksycznego działania leków*. *Gastroenterol. Pol.* 2003; 10: 425–429.
10. Landau J, Martin A. *Is liver function monitoring warranted during risperidone treatment?* *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatr.* 1998; 37: 1007–1008.

Otrzymano: 24.03.2004

Zrecenzowano: 27.09.2004

Przyjęto do druku: 4.10.2004

Adres: Jacek Radzik
Katedra i Klinika Psychiatrii
Akademii Medycznej we Wrocławiu

