

Lamotrygina – lek przeciwdrgawkowy nowej generacji prawdopodobną przyczyną ostrej dermatozy polekowej – opis przypadku

Acute drug eruption as a result of therapy with the new generation anticonvulsant drug lamotrigine – case report

Małgorzata Setkowicz¹, Anita Dziunikowska¹, Jarosław Woron², Anna Wojas-Pelc¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

²Zakład Farmakologii Klinicznej *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, kierownik Zakładu: dr n. med. Aleksandra Goszcz

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 6: 555–560

Streszczenie

Osutka (*exanthema*) jest najczęstszą manifestacją skórą niepożądanych reakcji na leki i stanowi ok. 70% wszystkich dermatoz polekowych. Leki przeciwpadaczkowe wraz z antybiotykami β -laktamowymi i sulfonamidami są odpowiedzialne za ok. 91% przypadków wszystkich powikłań indukowanych przez leki. Opisywane reakcje mają często charakter nieimmunologiczny i wiążą się z idiosynkrazją, nietolerancją lub reakcją rzekomoalergiczną. Szczególną rolę w omawianym zjawisku odgrywają rodzinne polimorfizmy genów układu HLA DR oraz genów kodujących enzymy metabolizujące leki. Autorzy przedstawiają 18-letnią kobietę z rozległą osutką, która wystąpiła 14 dni po włączeniu nowego leku przeciwpadaczkowego – lamotryginy. Przed przyjęciem do Kliniki u chorej podejrzewano mononukleozę zakaźną, zapalenie gardła oraz anginę. W chwili przyjęcia do Kliniki (w 4. dobie glikokortykosteroidoterapii deksametazonem w dawce 24 mg/dobę *i.m.*) kobieta była w stanie ogólnym dobrym. Zmiany skórne o charakterze osutki plamisto-grudkowej wykazywały tendencję do zlewania się. Objaw Nikolskiego był dodatni. W badaniach dodatkowych, takich jak: morfologia krwi, układ krzepnięcia, próby wątrobowe i nerkowe, nie stwierdzono nieprawidłowości. Leczenie dermatoz polekowych budzi wiele kontrowersji. Wynika to z wieloczynnikowego i nie do końca poznanego patomechanizmu powyższych reakcji. Postępowanie autorów, poza odstawieniem podejrzanego leku/leków, obejmowało podanie metyloprednizolonu w dawce 500 mg/dobę *i.v.* przez 2 pierwsze doby, zredukowanej stopniowo w 6 kolejnych dniach do wartości 200 mg/dobę i kontynuowanie terapii drogą doustną – metyloprednizolon w dawce 40 mg/dobę *p.o.*, z bardzo dobrym efektem terapeutycznym, do zakończenia leczenia w ciągu 28 dni. Uzupełnieniem terapii ogólnej była odpowiednia pielęgnacja chorej i leczenie miejscowe przeciwzapalno-odkażające.

Słowa kluczowe: osutka polekowa, lamotrygina, nadwrażliwość na leki.

Abstract

Drug eruption is the most common skin manifestation of adverse drug reactions, accounting for 70% of all drug-induced dermatoses. Anti-epileptic drugs as well as β -lactam antibiotics and sulphonamides are associated with about 91% of cases of all drug therapy complications. Mentioned reactions are usually non-immunological and are connected with idiosyncrasy, intolerance or pseudo-allergic reactions. Family gene polymorphisms of the HLA-DR system and genes coding enzymes of drug metabolic pathways have a special role in this process. We describe an 18-year old woman with generalized eruption which started 14 days after initiation of the new anticonvulsant drug lamotrigine. The patient was observed for mononucleosis, virus throat infection and angina before hospitalization. She was admitted to the Dermatology Clinic in Kraków in general good condition on the 4th day of steroid therapy with dexamethasone in a dose of 24 mg per day. On physical examination generalized erythema and inflammatory skin lesions were seen with colliquative tendency and positive Nikolsky sign. Laboratory tests (morphology, coagulation parameters, liver

Adres do korespondencji: dr n. med. Małgorzata Setkowicz, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum*, w Krakowie, ul. Kopernika 19, 31-501 Kraków, e-mail: nitaand@interia.pl

and kidney testes) were correct. Due to multi-aetiological and still unknown mechanisms of drug eruption, recommended therapy is inconsistent. We decided to stop lamotrigine therapy and to start methylprednisolone therapy in a dose of 500 mg per day for 2 days, gradually reduced during the next 6 days to 200 mg per day followed by oral Metypred therapy with a dose of 40 mg per day, which was continued with good clinical response until the 28th day. Anti-inflammatory and disinfectant care was ordered as a complementary local therapy.

Key words: drug eruption, lamotrigine, drug hypersensitivity.

Wstęp

Osutka (*exanthema*) jest najczęstszą manifestacją skórą niepożądaną reakcji na leki. Według danych z piśmiennictwa dotyczy ona ok. 70% wszystkich dermatoz polekowych. Stanowi to ok. 30% całego spektrum powikłań polekowych [1, 2]. Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia nadwrażliwość na leki występuje po zastosowaniu prawidłowej, nietoksycznej dawki leku. Nie obejmuje objawów przedawkowania, nadużywania leku lub jego błędnego podawania [3]. Jak wynika ze statystyk, ponad 100 leków używanych powszechnie w praktyce klinicznej może powodować reakcje nadwrażliwości z towarzyszącymi zmianami skórnymi [4]. Prawdopodobieństwo wystąpienia dermatozy polekowej zwiększa się wprost proporcjonalnie do częstości stosowania danego leku w populacji ogólnej. Według różnych autorów niepożądane reakcje polekowe najczęściej występują po zastosowaniu antybiotyków, zwłaszcza z grupy β -laktamów (ok. 42%), niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ok. 50%), leków stosowanych w chorobach układu krążenia (ok. 20%) i przeciwdrgawkowych (ok. 10%) [5, 6]. Uważa się również, że leki przeciwpadaczkowe, antybiotyki β -laktamowe oraz sulfonamidy są odpowiedzialne za ok. 91% przypadków wszystkich powikłań indukowanych przez leki [4]. Według niektórych autorów 15–20% chorych na padaczkę wymaga zmiany leku przeciwdrgawkowego z powodu pojawienia się objawów nadwrażliwości [7]. Zagrożenie wystąpienia niepożądanych reakcji polekowych zwiększa się podczas infekcji bakteryjnych i/lub wirusowych, w starszym wieku (zmniejszona objętość dystrybucji leków rozpuszczalnych w wodzie, upośledzona ich eliminacja), a także u chorych wymagających terapii wieloukładowej [8]. W grupie zwiększonego ryzyka znajdują się również osoby z zaburzeniami czynności wątroby i nerek (nieprawidłowy metabolizm i eliminacja leków), pacjenci cierpiący na choroby atopowe i chorzy na AIDS [9]. Szczególną rolę w omawianym zjawisku odgrywają rodzinne polimorfizmy genów układu HLA DR oraz genów kodujących enzymy metabolizujące leki [9]. W odniesieniu do leków przeciwdrgawkowych podstawowe znaczenie wydaje się mieć defekt genetyczny hydroksylazy epoksydowej objawiający się zaburzeniami struktury i funkcji tego enzymu, niezbędnego do biotransformacji i detoksykacji metabolitów tych leków, powstałych pod wpływem układów enzymów oksydacyjnych na czeluści z cytochromem P-450 [10].

Opisywane reakcje najczęściej wiążą się z idiosynkrazją, nietolerancją lub reakcją rzekomoalergiczną [3, 9]. Rza-

dziej niepożądane reakcje polekowe przebiegają wg jednego z czterech głównych typów reakcji Gella i Coombsa. W większości mają heterogeny i często niedający się jednoznacznie sklasyfikować patomechanizm [9].

Współczesna klasyfikacja reakcji alergicznych na leki, którym towarzyszą zmiany skórne, obejmuje różnego rodzaju osutki skórne, zespół Stevensa-Johnsona (*Stevens-Johnson syndrome* – SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (*toxic epidermal necrolysis* – TEN, zespół Lyella) [11]. Większość z opisywanych w praktyce klinicznej reakcji na leki ocenia się jako poważne, a więc mogące powodować zgon, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenia.

Niektórym osutkom towarzyszą ciężkie objawy układowe. Mówi się wówczas o zespołach polekowych, takich jak:

- zespół nadwrażliwości na leki (*drug hypersensitivity syndrome* – DHS),
- zespół nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe (*the antiepileptic drug hypersensitivity syndrome* – AHS),
- zespół nadwrażliwości na leki z towarzyszącą hipereozynofilią (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS), obecnie traktowane jako jeden zespół – DIHS (*drug induced hypersensitivity syndrome*).

Ich patogenezą nie została dotąd poznana, ale cechują się dużym podobieństwem klinicznym [12].

Leczenie dermatoz polekowych, zwłaszcza z towarzyszącymi zmianami układowymi, budzi wiele kontrowersji. Wynika to z wieloczynnikowego i nie do końca poznanego patomechanizmu powyższych reakcji. Postępowanie autorów niniejszej pracy, poza bezdyskusyjnym odstawieniem podejrzanego leku/leków, obejmuje leczenie ogólne (leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy lub cyklosporyna), miejscowe i pielęgnację skóry [13].

Celem pracy jest przedstawienie zmian klinicznych, które wystąpiły u chorej na padaczkę po zastosowaniu leku przeciwdrgawkowego nowej generacji – lamotryginy.

Opis przypadku

Do Kliniki Dermatologii z oddziału pediatrycznego szpitala rejonowego została przeniesiona 18-letnia kobieta w 4. dobie leczenia z powodu osutki polekowej. Zmiany skórne pojawiły się 14 dni po włączeniu nowego leku przeciwpadaczkowego – lamotryginy w dawce 5 mg/dobę, oraz 5 dni po zastosowaniu rowamycyny z powodu podejrzenia infekcji gardła. Towarzyszyła im gorączka (temperatura ok. 38–39°C) oraz powiększenie obwodowych węzłów chłonnych. Ostatecznie z podejrzeniem mononukleozy zakaźnej chorą skierowano do szpitala rejonowego. We-

dług dostarczonej dokumentacji medycznej z tego okresu w badaniach dodatkowych krwi i moczu, obejmujących morfologię, jonogram, próby wątrobowe i nerkowe, nie stwierdzono nieprawidłowości, poza nieznacznie podwyższoną leukocytozą (L: 14,14 tys./ μ l). Po wykluczeniu choroby zakaźnej kobiecie podawano deksametazon w dawce 24 mg/dobę *i.m.* przez 2 dni – nie zaobserwowano oczekiwanej poprawy klinicznej. Stan chorej pogorszył się w 2. dobie leczenia po zastosowaniu cefuroksymu ($3 \times 1,5$ g/dobę *i.v.*) z powodu podejrzenia anginy ropnej.

W chwili przyjęcia do Kliniki (w 4. dobie glikokortykosteroidoterapii deksametazonem w dawce 24 mg/dobę *i.m.*) pacjentka była w stanie ogólnym dobrym, wydolna krążeniowo i oddechowo, a temperatura ciała wynosiła 36,6°C. Zmiany skórne miały charakter rozległej, intensywnej osutki plamisto-grudkowej umiejscowionej na tułowie, dosiebnych częściach kończyn oraz twarzy. Wykwity miały tendencję do zlewania się, tworząc ogniska rumieniowo-obrzękowe, zwłaszcza w obrębie twarzy, gdzie dodatkowo widoczne były pojedyncze pęcherze (ryc. 1). Objaw Nikolskiego był dodatni. Na czerwieni wargowej, śluzówkach jamy ustnej oraz wargach sromowych stwierdzono wiele nadżerek (ryc. 2). Chora skarżyła się na znaczne osłabienie, bóle stawowo-mięśniowe oraz tkliwość skóry całego ciała.

W wywiadzie pacjentka podawała padaczkę, na którą była leczona od 14. roku życia. Z powodu powtarzających się codziennie w ostatnich miesiącach napadów drgawek o charakterze częściowym wielokrotnie modyfikowano terapię, bez większego rezultatu. Od kilku miesięcy chora przyjmowała lewetyracetam w dawce 1000 mg/dobę oraz kwas walproinowy w dawce 1000 mg/dobę. Kobieta zgłaszała występowanie w dzieciństwie osutki polekowej po zastosowaniu ampicyliny oraz okskarbazepiny.

Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych (L – 11,12 tys./ μ l, E – 4,04 mln/ μ l, Hb – 13,3 g/dl, Ht – 38,7%, Plt – 203 tys./ μ l), moczu, próby wątrobowej (AlAT – 7 U/l, AspAT – 9 U/l, GGTP – 44 U/l, bilirubina całkowita – 6,9 μ mol/l), czynności nerek (kreatynina – 40,1 μ mol/l, mocznik – 3,8 mmol/l), stężenia glukozy (4,39 mmol/l), białka całkowitego (72 g/l), albumin (41,0 g/l), sodu (139,5, 141 mmol/l), potasu (4,0, 4,1 mmol/l) we krwi oraz parametrów układu krzepnięcia (INR – 1,06, APTT – 33,2 s, fibrynogen – 1,35 g/l, D-dimery – 0,13 mg/l) były prawidłowe.

W badaniach stomatologicznym, laryngologicznym i ginekologicznym nie stwierdzono ognisk zapalnych. Wskaźniki procesu zapalnego (m.in. OB, CRP, leukocytoza) oznaczone w chwili przyjęcia mieściły się w granicach normy (chora otrzymywała od 4 dni glikokortykosteroid – deksametazon, w dawce 24 mg/dobę *i.m.*). Po przeniesieniu chorej do Kliniki włączono metyloprednizolon w dawce 500 mg/dobę *i.v.*, obserwując poprawę stanu ogólnego i miejscowego (nasilenie zmian skórnych zmniejszyło się o ok. 20%) już w 2. dobie leczenia (ryc. 3). Dawkę leku zmniejszono w ciągu 6 dni do wartości

200 mg/dobę *i.v.* Ustąpiła większość wykwitów rumieniowo-obrzękowych zlokalizowanych na tułowie. Najdłużej utrzymywały się wykwity rumieniowe na twarzy i wargach sromowych, które prawie całkowicie wycofały się w następujących 5 dniach (ryc. 4.). W tym czasie terapię kontynu-



Ryc. 1. Zlewne zmiany rumieniowo-obrzękowe na skórze twarzy i szyi. Na twarzy dodatkowo pojedyncze pęcherze – stan kliniczny w chwili przyjęcia



Ryc. 2. Nadżerki w obrębie warg sromowych – stan kliniczny w chwili przyjęcia



Ryc. 3. Poprawa stanu miejscowego – 2. doba leczenia



Ryc. 4. Zmiany rumieniowe na twarzy. Nadżerki na błonach śluzowych jamy ustnej w fazie gojenia – 5. dzień hospitalizacji

owano drogą doustną – podawanie metyloprednizolonu w dawce 40 mg/dobę *p.o.* zredukowano po 5 dniach do wartości 36 mg/dobę (11. doba hospitalizacji). Chora otrzymywała leczenie uzupełniające, tj. omeprazol, enoksyparynę oraz suplementację potasu. Kontrolowano gospodarkę wodno-elektrolitową, białkową oraz węglowodanową. Kontynuacja leczenia w trybie ambulatoryjnym doprowadziła do całkowitego ustąpienia choroby w kolejnych 14 dniach i zakończenia leczenia po 28 dniach.

Omówienie

Rozpoznanie kliniczne osutki polekowej nie budzi na ogół większych trudności. Charakteryzuje ją wielopostaciowość wykwitów skórnych – drobnoplamistych, plamisto-grudkowych, plamisto-krostkowych, pęcherzykowych czy krwotocznych, umiejscowionych głównie na tułowiu, ramionach i udach. Zmiany skórne są liczne i symetryczne. Często zajmują także okolice twarzy oraz śluzówki [10, 14, 15]. U opisywanej przez autorów niniejszej pracy kobiety rozwinęła się osutka plamisto-grudkowa o typowej lokalizacji, w przebiegu której doszło do powstania pęcherzy oraz złuszczenia naskórka. Osutce

polekowej towarzyszy zazwyczaj gorączka i powiększenie obwodowych węzłów chłonnych [10, 14, 15]. Podobne objawy stwierdzono w pierwszych dniach obserwacji w przypadku chorej w szpitalu rejonowym, gdzie na podstawie obrazu klinicznego błędnie rozpoznano infekcję wirusową, a następnie anginę. Ostre objawy choroby i skłonność do epidermolizy mogą w niektórych przypadkach osutki polekowej sugerować rozpoznanie zespołu Lyella [6]. Takie podejrzenie mógł nasuwać obraz zmian skórnych u chorej w pierwszych dniach hospitalizacji w Klinice. Rozległym zmianom skórny towarzyszyła skłonność do epidermolizy, która nie przekraczała jednak 10% powierzchni ciała.

W przebiegu osutki polekowej mogą występować groźne dla życia powikłania ze zmianami wielonarządowymi [10, 12, 14, 15]. Przebieg choroby może być bardzo ciężki, a schorzenie charakteryzować się dużą śmiertelnością. W opisywanym przypadku należy brać pod uwagę nietolerancję kilku leków o odmiennej budowie chemicznej, tj.: lamotryginy, rowamycyny oraz cefuroksymu. Uwzględniając wywiad, kolejność zdarzeń oraz dane epidemiologiczne, najbardziej podejrzanym lekiem jest jednak lamotrygina. Zespół nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe

wyzwalają zarówno aromatyczne leki przeciwdrgawkowe starszej generacji (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital), jak i nowszej generacji (lamotrygina, okskarbazepina lub felbamat) [10, 14].

Główną manifestacją kliniczną zespołów nadwrażliwości na leki jest triada objawów: gorączka, zmiany skórne (najczęściej osutka plamisto-grudkowa) i symptomatyczne lub asymptomatyczne zajęcie narządów wewnętrznych [10]. Do obrazu chorobowego zespołów nadwrażliwości na leki należą również: uogólnione powiększenie obwodowych węzłów chłonnych, podwyższona leukocytoza we krwi obwodowej lub też w późniejszym etapie leukopenia, trombocytopenia, cechy martwicy wątroby, nerek, miopatie, zapalenie płuc oraz rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe [10]. U przedstawionej pacjentki, mimo niepokojącego początku choroby, nie obserwowano takich zmian. W trakcie hospitalizacji wielokrotnie monitorowano morfologię z obrazem białokrwinkowym, próby wątrobowe oraz nerkowe. Nie przedstawiały one żadnych nieprawidłowości. Chora nie zgłaszała również dolegliwości ogólnych, poza osłabieniem w pierwszych dniach leczenia i tkliwością skóry. Wydaje się, że czynnikami chroniącymi chorą przed wystąpieniem powikłań wielonarządowych mogły być: młody wiek, brak schorzeń dodatkowych, upośledzających funkcję nerek lub wątroby, szybkie odstawienie podejrzanych leków i wdrożenie leczenia objawowego [11, 12].

Właściwe rozpoznanie osutki polekowej, zwłaszcza towarzyszącej zespołom nadwrażliwości, może być trudne ze względu na duże podobieństwo do chorób infekcyjnych (np. *mononucleosis-like syndrome*), niektórych kolagenoz (np. *Kawasaki-like syndrome*) i chorób nowotworowych [10]. W przypadku opisywanej chorej 3-krotnie mylnie rozpoznawano u niej chorobę infekcyjną: nieżyt gardła, mononukleozę zakaźną oraz anginę.

Najtrudniejsze, a czasami wręcz niemożliwe, jest ustalenie związku przyczynowo-skutkowego między zastosowaniem podejrzanego leku a wystąpieniem dermatozy polekowej. Wpływa na to wiele czynników. W występowaniu tego typu zmian (w tym osutki polekowej) mogą mieć znaczenie nie tylko same leki, ale także współistnienie infekcji wirusowych i bakteryjnych, które zmieniają metabolizm poszczególnych leków i sprzyjają zjawisku nietolerancji. Jeśli chory zażywa więcej niż jeden lek, udzielenie jednoznacznej odpowiedzi jest bardzo trudne. Testy prowokacyjne oraz *in vitro* z podejrzanym lekiem, które można przeprowadzić tylko w nielicznych przypadkach, mają wiele ograniczeń. Niektóre z dermatoz polekowych (w tym osutka) mogą stanowić dla chorego stan bezpośredniego zagrożenia życia i późniejsze wykonywanie testów prowokacyjnych w takich przypadkach jest jednoznacznie przeciwwskazane. Poza tym duży odsetek wyników testów prowokacyjnych, a także *in vitro* jest zarówno fałszywie ujemna, jak i fałszywie dodatnia. Przekreśla to sens ich szerokiego stosowania w praktyce klinicznej [10, 18–21]. Spośród testów *in vitro* do najważ-

niejszych należą: test transformacji limfocytów (*lymphocyte transformation test* – LTT), uwalniania histaminy z bazoofilów (*histamine release test* – HRT), degranulacji bazoofilów, uwalniania leukotrienów cysteinylowych (*cellular antigen stimulation test* – CAST-ELISA) i zahamowania migracji makrofagów (test MIF). Tylko nieliczne są dostępne komercyjnie, np. badanie degranulacji bazoofilów. Niestety, obserwowana degranulacja bazoofilów może wynikać z różnych przyczyn, niekoniecznie zależnych od czynników wywołujących nadwrażliwość na lek lub grupę leków. Jednym z testów stosowanych w przypadku podejrzenia nadwrażliwości na leki przeciwdrgawkowe może być test cytotoksyczności limfocytów T (*lymphocyte toxicity assay*) [10, 18, 19]. Kliniczna manifestacja nadwrażliwości na leki wynika z interakcji wielu czynników, w tym genetycznych, immunologicznych oraz środowiskowych, których odtworzenie w warunkach *in vitro* jest praktycznie niemożliwe. Z tego powodu nie ma w podobnych przypadkach jednoznacznych rekomendacji diagnostycznych. Należy więc uwzględniać ograniczenia, jakie wiążą się z praktycznym wykorzystaniem wyników powyższych metod. W prezentowanym przypadku badania *in vitro* z podejrzanymi lekami nie były możliwe do wykonania ze względu na brak w najbliższym regionie ośrodka mającego wystandaryzowaną metodę badań.

Z klinicznego punktu widzenia, najbardziej istotny jest czas, jaki upływa od rozpoczęcia terapii do wystąpienia pierwszych objawów niepożądanego reakcji polekowej. I tak, w przypadku leków przeciwpadaczkowych niebezpieczeństwo wystąpienia dermatozy polekowej jest najbardziej prawdopodobne po 2–8 tyg. od rozpoczęcia leczenia [10]. Zmiany skórne po zastosowaniu antybiotyków β -laktamowych zwykle pojawiają się po kilku dniach od pierwszego podania leku. Z kolei prawdopodobieństwo wystąpienia SJS lub TEN jest największe od kilku dni do 3 tyg. od momentu przyjęcia leku w pojedynczej dawce. Jeśli lek przyjmowany jest przewlekłe, największe prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań skórnych występuje w pierwszych tygodniach leczenia i następnie się zmniejsza.

W praktyce klinicznej do oceny tego typu zależności może być przydatna metoda zalecana przez *French Drug Surveillance Network* [21, 22]. Lek, który spośród wszystkich podejrzanych ma najwyższą punktację, może być uznany za przyczynę wystąpienia choroby. Liczba przyznawanych punktów zależy m.in. od czasu, jaki upłynął między zażyciem pierwszej dawki leku a wystąpieniem zmian skórnych (w skali punktowej 1–3) oraz tzw. kolejności zdarzeń, w której ocenia się zachowanie zmian skórnych po odstawieniu podejrzanego leku, ponownym jego zażyciu lub zastosowanym leczeniu (w skali punktowej 0–3).

W przypadku opisywanej chorej zarówno lamotrygina, jak i rowamycyna lub cefuroksym z dużym prawdopodobieństwem mogły odpowiadać za wystąpienie reakcji skórnej. Według przytoczonej skali najwyżej (3 pkt) oceniane są te leki, po których zmiany skórne pojawiły się między

7. a 21. dniem od pierwszego zażycia leku (u chorej lamotrygina) lub 48 godz. od zażycia leku, jeśli było to ponowne wystąpienie zmian skórnych po danym leku (w opisanym przypadku cefuroksym). Ogólną ocenę zwiększa także fakt ponownego wystąpienia zmian po określonym leku. U prezentowanej pacjentki odnotowano już wcześniej niepożądaną reakcję po innym leku przeciwdrgawkowym o odmiennej budowie chemicznej – okskarbazepinie, oraz antybiotyku β -laktamowym – amoksycylinie.

Z tego też powodu w ustaleniu, który ze stosowanych leków najprawdopodobniej jest odpowiedzialny za obserwowane powikłanie, należy posłużyć się własnym doświadczeniem, danymi z piśmiennictwa oraz bazami danych z ośrodków monitorujących niepożądane działania leków.

W przypadku wystąpienia osutki polekowej należy natychmiast odstawić podejrzany lek. Wskazane jest również postępowanie objawowe ogólne i miejscowe oraz właściwa pielęgnacja zmian skórnych. Dotychczas nie przeprowadzono kontrolowanych badań wskazujących na najbardziej optymalną drogę postępowania farmakologicznego. Zastosowanie glikokortykosteroidów w terapii zarówno miejscowej, jak i ogólnej może być niekorzystne u pacjentów pozbawionych naskórka, a więc potencjalnie narażonych na zakażenie [21–24]. Chora otrzymywała metyloprednizolon w dawce 500 mg/dobę *i.v.*, z bardzo dobrym efektem terapeutycznym. Dawkę leku zredukowano w ciągu 6 dni do 200 mg/dobę *i.v.*, a następnie odstawiono po 28 dniach. Lek ten jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. Nie działając na przyczynę, ogranicza rozwój zapalenia, hamując uwalnianie cytokin, fosfolipazę A2, a także blokując zależne od IgE wydzielanie histaminy i leukotrienów. Profil farmakodynamiczno-farmakokinetyczny predysponuje metyloprednizolon do stosowania w uogólnionych odczynach polekowych.

Piśmiennictwo

- Alanko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous drug reactions: clinical types and causative agents. A five year survey of in-patients (1981-1985). *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 223-6.
- Lecewicz-Toruń B. Reakcje polekowe. *Medipress. Dermatologia* 1997; 3: 13.
- Greenberger PA. Drug allergies. In: *Clinical Immunology*. Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BJ (eds). Mosby-Year Book, Inc., 1996; 64, 988.
- Tey HL, Tian EL, Tan AW. Drug interactions in dermatological practice. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 541-50.
- Breathnach SM. Drug reactions. In: *Textbook of Dermatology*. Vol. 4. Rook/Wilkinson/Ebling (eds.). Blackwell Science 1998; 3349.
- García-Doval I, LeCleach L, Bosquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000; 136: 323-7.
- Pelekanos P, Camfield P, Camfield C, Gordon K. Allergic rash due to antiepileptic drugs: clinical features and management. *Epilepsia* 1991; 32: 554-9.
- Gajewska-Meszaros S, Meszaros J. Farmakoterapia w wieku podeszłym. *Terapia i Leki* 1995; 23: 185.
- Joint Task Force on Practice Parameters representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology: Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 667.
- Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998, 39 (Suppl 7): S3-7.
- Rudzki E. *Alergia na leki*. Czelej, Lublin 2002.
- Sullivan J, Shear N. The drug hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 2001; 137: 357-64.
- Petkov T, Pehlivanov G, Grozdev I, et al. Toxic epidermal necrolysis as a dermatological manifestation of drug hypersensitivity syndrome. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 422-7.
- Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age and learning disability. *Epilepsia* 2007; 48: 1360-5.
- Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007; 68: 1701-9.
- Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 351: 1417-20.
- Leyll A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68: 355-61.
- Bavdekar SB, Muranjan MN, Gogtay NJ, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Lymphocyte toxicity assay for the confirmation of diagnosis and risk assessment. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1648-50.
- Romano A, Pettinato R, Andriolo M, et al. Hypersensitivity to aromatic anticonvulsants: in vivo and in vitro cross-reactivity studies. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3373-81.
- Karande S, Gogtay NJ, Kanchan S, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome to lamotrigine confirmed by lymphocyte stimulation in vitro. *Indian J Med Sci* 2006; 60: 59-63.
- DeLeo VA. Skin testing in systemic cutaneous drug reactions. *Lancet* 1998; 352: 1488-90.
- Gelisse P, Crespel A. Reintroduction of treatment with lamotrigine in combination with valproate after an initial allergic skin reaction. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162: 1122-4.
- Knowless SR, Shear NH. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin* 2007; 25: 245-53.
- Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48: 1223-44.