

# Vaistų nuo epilepsijos šalutinis poveikis: toksinė epidermio nekrolizė

---

**L. Pilipaitytė\***  
**E. Zacharevskij\***  
**R. Rimdeika\***  
**B. Šitkauskienė\*\***

*\*Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika, Kauno medicinos universiteto klinikos, Kauno medicinos universitetas*

*\*\*Pulmonologijos ir alergologijos klinika, Kauno medicinos universiteto klinikos, Kauno medicinos universitetas*

**Santrauka.** Toksinė epidermio nekrolizė (TEN) – reta odos ir gleivinių liga, kurios atsiradimas dažniausiai susietas su naujo medikamento vartojimu. Pagrindinė TEN mirties priežastis – infekcijos nulemta septicemija dėl bakterijų patekimo į organizmą pro pažeistą odos ir gleivinių apsauginį barjerą. Esant TEN, itin svarbus greitas ligos diagnozavimas, galimų sukėlusiu epidermio nekrolizę medikamentų nutraukimas, ligonio klinikinės būklės objektyvus įvertinimas, visapusiška palaikomoji terapija, žaizdų gydymas, specifinė terapija.

Šiame straipsnyje aprašomas klinikinis atvejis, kai ligoniui pasireiškė ūmi išplitusi epidermio nekrolizė, pažeidžianti 80% bendro kūno paviršiaus, bei ūmus išplitęs gleivinių pažeidimas. Prieš keletą savaičių ligoniui dėl padažnėjusių epilepsijos priepuolių buvo pakeisti vaistai nuo epilepsijos, skiriant Lamotriginą.

Ūmiu ligos periodu ligonis buvo gydytas specializuotame nudegimų skyriuje. Žaizdų priežiūrai naudoti parafininiai ir minkšti silikoniniai tvarščiai. Vieną kartą atlikta nekrekto-mija. Energijos ir skysčių poreikiai buvo tiksliai apskaičiuoti, esant virškinamojo trakto pažeidimui taikytas parenterinis maitinimas. Ligonis gydytas alergologo rekomenduotais intraveninio imunoglobulino preparatais. Po trijų mėnesių ligonis grįžo prie savo ankstesnės kasdienės veiklos. Nekrolizės vėlyvos komplikacijos – viršutinės kūno dalies pigmentacijos sutrikimas, lėtinio keratito simptomai.

**Raktažodžiai:** toksinė epidermio nekrolizė, TEN, Lamotriginas.

Neurologijos seminarai 2008; 12(37): 163–166

---

## ĮVADAS

Toksinė epidermio nekrolizė (TEN) – itin retas susirgimas, pasireiškiantis maždaug nuo 0,4 iki 1,2 atvejo milijonui gyventojų per metus [1–3]. Ligos prodromas primena ūminę virusinę infekciją – gali febriliai pakilti temperatūra, atsiranda kosulys, raumenų ir sąnarių skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, odos niežėjimas. Po kelių dienų odoje stebimi pirmieji bėrimo elementai – atipinės, „taikinio“ formos, tamsiai raudonos arba purpurinės spalvos, įvairaus dydžio ir formos dėmės, turinčios tendenciją jungtis tarpusavyje į didesnius pažeidimo plotus. Palaipsniui odos pažeidimas tampa būdingo pilkšvo atspalvio, atsiranda didelių atšokusio epidermio plotų, susiformuoja besiplečiančios į šonus, lengvai pratrūkstančios pūslės, apnuoginama derma [4, 5]. Odos pažeidimo gylį TEN atveju galima prilyginti paviršiniams dalies odos storio nudegi-

mams (2A laipsnio) [6]. TEN diagnozė nustatoma tuo atveju, jei epidermio atsidalinimo plotas viršija 30% bendrojo kūno paviršiaus [1, 2]. Gleivinės pažeidžiamos 90% ligonių. Dažniausiai pakenkiama akių, nosiaryklės, urogenitalinės sistemos organų gleivinė. Virškinamojo trakto gleivinės pažeidimas pasireiškia disfagija, kraujavimu, vėliau – anemija. Ligonius dėl skysčių netekimo per odą bei virškinamąjį traktą greitai vystosi hipovolemija ir elektrolitų disbalansas. Laiku netaikant palaikomojo gydymo, liga gali komplikuotis ūmiu inkstų funkcijos nepakankamumu. Pagrindinė mirties priežastis – infekcija, atsiradusi dėl mechaninio odos ir gleivinių barjero pažeidimo, ir greitai besirutuliojanti į sepsį ir septinį šoką [1, 2, 5].

Apie 80% atvejų TEN priežastis – medikamentų vartojimas. Didžiausia rizika nekrolizei pasireikšti susieta su sulfonamidinės grupės antibiotikais (sulfadiazinas, sulfadoksinas, sulfasalazinas, trimetoprimas ir sulfametoksazolas), nesteroidiniais priešūždegimiais vaistais (fenilbutazonas, piroksikamas), prieštraukuliniiais vaistais (barbitūratai, karbamazepinas, fenitoinas, valproinė rūgštis, lamotriginas). Tikimybė ligai pasireikšti labai didėja vartojant kelis prieštraukulinius preparatus. Vartojant antibiotikus, TEN simptomai dažniausiai atsiranda pirmą gydymo

---

### Adresas:

Ernest Zacharevskij

Mob. 8 657 74889

El. paštas: ernest820713@yahoo.com



1 pav. Ūmus ligos periodas, ketvirta diena.

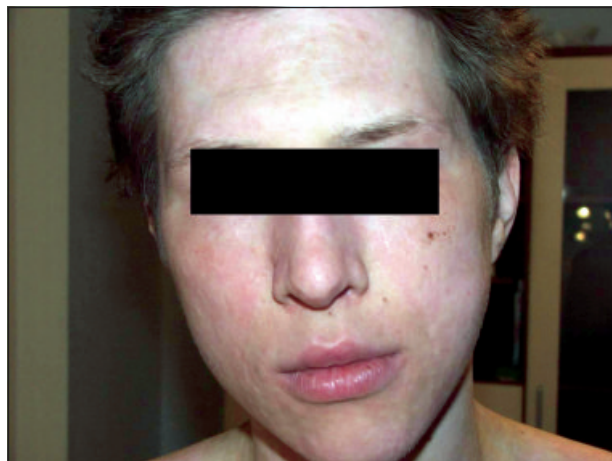


2 pav. Ūmus ligos periodas, ketvirta diena.

savaitę, taikant gydymą prieštraukuliniais vaistais – pirmą ir antrą mėnesį [2, 4, 5].

Ligos patogenezės mechanizmai galutinai neišaiškinti. TEN metu aktyvūs vaistų metabolitai sukelia imuninės sistemos disbalansą: odoje vyksta tarpląsteliniais ryšiais indukuota masivi keratinocitų apoptozė, sukiant uždegiminį atsaką. Žūstančios ląstelės atsiskiria nuo bazinės membranos – pasireiškia viso storio epidermio nekrolizė [5, 7].

TEN gydymas susideda iš trijų pagrindinių dalių: žaizdų priežiūros, palaikomosios terapijos ir specifinio gydymo. Pirmoji pagalba TEN sergančiam ligoniui adekvati esant nudegimams – žaizdų sutvarstymas sterilia medžiaga, skysčių netekimo korekcija ir veiksminga analgezija. Ligonis kuo greičiau turi būti perkeltas į specializuotą nudegimų skyrių, kur žaizdų priežiūrą užtikrina plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos specialistai [1, 2]. Palaikomosios terapijos tikslas – užtikrinti reikalingą skysčių, elektrolitų, maisto medžiagų, energijos poreikį. Specifinis TEN gydymas kol kas išlieka nestandartizuotas. Tai lemia itin retas ligos paplitimas pasaulyje, kuris apriboja TEN



3 pav. Po trijų mėnesių.



4 pav. Po trijų mėnesių – pigmentacijos sutrikimas.



5 pav. Po trijų mėnesių – nagų deformacija.

randomizuotų klinikinių studijų vykdymą. Šiuo metu pakankamai veiksmingas TEN gydymas intraveninio imunoglobulino (IVIG) preparatais. IVIG blokuoja apoptozės signalo perdavimą nuo ląstelės ląstelei. Taip išvengiamas epidermio nekrolizės plitimas, palengvėja ligos eiga, mažėja komplikacijų rizika [5].

TEN metu turi būti atsakyta visų nereikalingų medikamentų. Vaistas skiriamas tik tuo atveju, jei jo vartojimas

būtinai ir teigiamas efektas stipriai viršija galimą pavojų. Rekomenduojama kuo greičiau pašalinti epidermio nekrolizę sukėlusį preparatą bei sumažinti skirtingų rūšių medikamentų vartojimą iki minimumo – tai lemia išgyvenamumą [2].

## ATVEJO APRAŠYMAS

2007 metų spalio mėnesį į Kauno medicinos universiteto klinikas TEN gydyti perkeltas 19 metų vyras. Ligonio būklė kliniškai sunki. Ligonis febriliai karščiuoja. Visame kūne pūslės, jos daugumoje vietų plyšusios. Atsivėrė susisiekiantys deepitelizuotos odos plotai (1 ir 2 pav.). Pakenkta apie 80% kūno paviršiaus ploto. Burnos ir nosies gleivinės išopėjusios, kraujuojančios. Keratito ir konjunktivito požymiai. Ligonis vemia ir tuština su krauju priemaiša. Fibroskopijos metu aptiktos skrandžio ir dvylikapirštės žarnos erozijos.

Iš anamnezės – ligonis nuo vaikystės serga epilepsija, gydytas Depakinu (Ac. Valproicum, Natrii valproas) 2000 mg parai. Pasikartojus epilepsijos priepuoliui, gydymas koreguotas: kartu su Depakinu paskirtas Lamiktalis (Lamotriginum) 50 mg parai, palaipsniui mažinant ir nutraukiant Depakino skyrimą. Po trijų savaičių ligonis pradėjo skūstis veido odos purpurinės spalvos bėrimu, skausmingu rijimu dėl burnos ertmės išopėjimo, odoje atsirado smulkios pūslės, pradėjo karščiuoti iki 38 °C. Skubos tvarka stacionarizuotas į ligoninę, gydytas gliukokortikoidais, antihistamininiais preparatais. Ligos eigoje bėrimas išplito visame kūne, atsirado epidermio deskvamacija genitalijų, delnų, padų srityse. Dermatologo patvirtinta toksinės epidermio nekrolizės diagnozė. Tolimesniam gydymui perkeltas į KMUK Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos kliniką.

Žaizdos gydytos kasdieniais praplovimais ir perrišimais. Probleminėms vietoms taikyti silikoniniai tvarsčiai. Vieną kartą atlikta nekrektomija. Žaizdų gijimo procesui skatinti ir pragulų prevencijai ligonis 16 dienų paguldytas į kontroliuojamo spaudimo termoreguliacinę lovą (klinitroną).

Pasireiškus infekcijos požymiams, taikyta antibiotikoterapija pagal žaizdų pasėlių rezultatus. Analgezią užtikrinta opioidiniais analgetikais (1% morfino hidrochlorido tirpalas) vaistų leidimui naudojant infuzomatą pagal ligonio subjektyvų skausmo pojūtį. Esant virškinimo trakto pažeidimui, ligonis maitintas parentaliai palaipsniui per einant prie enterinės mitybos. Specifiniam TEN gydymui paskirtas intraveninis imunoglobulinas po 0,5g/kg/parai 5 dienas.

Ligonis konsultuotas neurologo: epilepsijai gydyti rekomenduotas diazepamis 10 mg i/r 1k/parai, pasikartojus epilepsijos priepuoliui – diazepamis 10 mg i/v. Ilgalaikei palaikomajam gydymui paskirtas Topamax (Topiramatum), pradėdant nuo 12,5 mg parai.

Gydymo eigoje palaipsniui epitelizavosi visos kūno paviršiaus žaizdos, ligonis perėjo prie enterinio maitinimo;

po dviejų savaičių skausmui malšinti paskirti tik nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai. Po vieno mėnesio stacionarizavimo sugijus visoms žaizdoms ir atsistačius virškinamojo trakto veiklai ligonis išrašytas reabilitaciniam gydymui.

Po trijų mėnesių nuo ligos pradžios, nepaisant sutrikusios odos pigmentacijos plotų, nagų deformacijos (3–5 pav.) ir lėtinio keratito simptomatikos, ligonis grįžo prie pilnaverčio gyvenimo būdo.

## APTARIMAS (IŠVADOS)

Esant retam toksinės epidermio nekrolizės paplitimui ir šio faktoriaus lemtai informacijos apie ligą kaupimo ir atnaujinimo stokai, rekomenduojamas kiekvieno naujai diagnozuoto TEN atvejo aprašymas – taip galima išaiškinti naujus ligą sukeliančius agentus, parengti TEN gydymo algoritmą, išvengti galimų gydymo klaidų.

Kiekvienas ligonis, sergantis TEN, turi būti skubiai stacionarizuotas ir gydomas, atsižvelgiant į paciento funkcinę būklę, odos ir gleivinių pažeidimo apimtį ir sunkumą, intensyvios terapijos, specializuotame nudegimo ar imunologiniame skyriuje. Po ūmaus ligos periodo ligoniui gali atsirasti vėlyvos komplikacijos, dažniausiai susietos su nepilnaverte audinių regeneracija ir randėjimu (sutrikusios pigmentacijos plotai, odos ir gleivinių randai, difuzinis plaukų netekimas, nagų augimo sutrikimas, sausų akių sindromas, ragenos išopėjimas, fimozė, makšties sąaugos), todėl tikslingas ilgalaikis išgyvenusių TEN ligonių stebėjimas ir komplikacijų prevencija. Persirgęs TEN ligonis turi būti konsultuojamas specialisto farmakologo dėl kiekvieno naujo medikamento vartojimo, siekiant išvengti epidermio nekrolizę sukėlusią medžiagų arba joms sinergistinių medžiagų patekimo į organizmą ir ligos pasikartojimo.

Kadangi toksinė epidermio nekrolizė yra reta, bet galima sunki ir pavojinga gyvybei Lamotrigino šalutinė reakcija, būtina griežtai laikytis šio vaisto skyrimo ir dozavimo rekomendacijų.

Gauta:  
2008 07 18

Priimta spaudai:  
2008 08 15

## Literatūra

1. Garra GP. Toxic epidermal necrolysis (eMedicine) 2007. Available from URL: <http://www.emedicine.com>
2. Cohen V. Toxic epidermal necrolysis (eMedicine) 2006. Available from URL: <http://www.emedicine.com>
3. Vervoet D, Durham S. ABC of allergies: adverse reactions to drugs. British medical journal 1998; 1511–4.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. Springer, 2000; 414–6.
5. Bologna IL, Jorizzo IL, Rapini RP. Dermatology. Mosby, 2003; 323–31.
6. Garcia Bernal FJ, Torroero V, Regalando J, Samaniego Fernandez F, Gabilondo FJ. Lyell's syndrome management in a burn unit. Coverage with cry preserved allograft. Annals of Burns and Fire Disasters 1998; 11(4).

7. Šitkauskienė B, Staikūnienė J, Sakalauskas R. Stevens-Johnson and Lyell syndromes diagnostic and treatment problems. GP practices, 2000.

**L. Pilipaitytė, E. Zacharevskij, R. Rimdeika,  
B. Šitkauskienė**

#### **SIDE EFFECT OF ANTIEPILEPTIC DRUGS – TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS**

##### **Summary**

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is an uncommon skin and mucosa disease mostly occurring after prescription of a new medication. Huge skin areas with epithelial loss result in vulnerability to infections and predisposes to septicemia, the leading cause of the death. Management requires early detection of TEN, withdrawal

of all potential causative agents, damage evaluation, supportive care, wound observation and specific therapy.

We present a case report of a patient who had progressive exfoliative skin disorder affecting 80% of total body surface area and severe mucosal damage. Previously he has changed epilepsy treatment to Lamotrigine due to increased frequency of the fits.

The patient was treated in a burn unit. For detached areas we used paraffin and silicone dressings. One surgical wound debridement was performed. Nutritional support and fluid amount were given by parenteral feeding because mucosal layer of alimentary tract was damaged. The patient received intravenous immunoglobulin recommended by allergist as a pathogenic TEN treatment.

In period of three months the patient totally returned to his previously life style although with some pigmentation derangement in upper part of the body and chronic keratitis symptoms.

**Keywords:** toxic epidermal necrolysis, TEN, Lamotrigine.