

# Lamotrigino sukelti odos bėrimai

**J. Jokubaitė\***

Vilniaus universitetas, Dermatovenerologijos centras

**G. Joskaudaitė**

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

**L. Martinėlė**

Vilniaus universitetas, Dermatovenerologijos centras

**T. Raudonis**

Vilniaus universitetas, Dermatovenerologijos centras

**Santrauka.** Vaistai nuo epilepsijos gali sukelti įvairias nepageidaujamas odos reakcijas, nuo lengvos eigos ir greitai praeinančio makulopapulinio bėrimo iki sunkių ir gyvybei pavojingų reakcijų, tokių kaip Stivenso–Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė. Lamotriginas yra naujos kartos aromatinis vaistas nuo epilepsijos, kurio efektyvumas pastebėtas gydant ne tik epilepsiją, bet ir kitus sutrikimus, pavyzdžiui, bipolinį sutrikimą. Visgi šis vaistas, kaip ir senesnės kartos vaistai nuo epilepsijos, gali sukelti sunkius odos pažeidimus, o tai riboja šio vaisto naudojimą klinikinėje praktikoje. Pagrindiniai su lamotriginu susijusių odos reakcijų išsivystymo rizikos veiksniai yra: didelė pradinė vaisto dozė, staigus vaisto dozės didinimas, kombinuotas gydymas su valproine rūgštimi, anamnezėje buvusios odos reakcijos vartojant kitus vaistus nuo epilepsijos ir jaunesnis nei 13 metų amžius. Gydytojai neurologai ir psichiatrai, prieš skirdami šį vaistą, turėtų griežtai laikytis skyrimo rekomendacijų ir gydymo pradžioje taikyti lėto titravimo principus. Siekiant kuo efektyviau suvaldyti lamotrigino sukeltas nepageidaujamas odos reakcijas ir išvengti sunkių, gyvybei pavojingų komplikacijų, būtina ankstyva diagnostika, laiku skirtas intensyvus simptominis gydymas ir tarpdalykinis bendradarbiavimas su dermatovenerologais ir kitų specialybių gydytojais. Šio straipsnio tikslas yra apžvelgti naujausią mokslinę literatūrą apie lamotrigino sukeltą nepageidaujamą odos reakcijų paplitimą, dažniausius jų pasireiškimo variantus ir diagnostikos bei gydymo rekomendacijas.

**Raktažodžiai:** lamotriginas, nepageidaujamos vaistų reakcijos, odos reakcijos, vaistai nuo epilepsijos.

## Lamotrigine-Related Skin Rash

**Summary.** Antiepileptic drugs can cause a variety of adverse skin reactions, from mild and transient maculopapular rash to severe and life-threatening reactions such as Stevens-Johnson syndrome or even toxic epidermal necrolysis. Lamotrigine is a new-generation aromatic antiepileptic drug whose effectiveness has been observed not only in the treatment of epilepsy but also in other disorders, such as bipolar disorder. However, this medication, like older-generation antiepileptic drugs, can cause severe skin eruptions, which limits the use of this drug in clinical practice. The main risk factors for the development of lamotrigine-related skin reactions are a high initial dose of the drug, a sudden increase in the dose of the drug, combined treatment with valproic acid, a history of skin reactions associated with the use of other

\* **Address:** Jorinta Jokubaitė, VUL SK Dermatovenerologijos centras, J. Kairiūkščio g. 2, LT-08411 Vilnius.  
El. paštas [jorinta.jokubaite@gmail.com](mailto:jorinta.jokubaite@gmail.com)

**Received:** 18/12/2023. **Accepted:** 14/02/2024

Copyright © J. Jokubaitė, L. Martinėlė, G. Joskaudaitė, T. Raudonis, 2023. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

antiepileptic drugs, and an age under 13 years old. Neurologists and psychiatrists should strictly follow the guidelines before prescribing this agent and apply the principles of slow titration at the beginning of treatment. To prevent significant, life-threatening consequences and control adverse events as effectively as feasible, interdisciplinary collaboration with dermatovenereologists and doctors from other specialties, early diagnosis, intense symptomatic therapy, and timely treatment are essential. The purpose of this article is to review the prevalence, clinical presentation, and recommendations for the diagnosis and treatment of lamotrigine-induced adverse skin reactions.

**Keywords:** lamotrigine, adverse drug reactions, cutaneous reactions, antiepileptic drugs

## Įvadas

Odos bėrimai yra dažnai pasitaikanti vaistų nuo epilepsijos (VNE) nepageidaujama reakcija ir viena pagrindinių priežasčių, dėl kurios nutraukiamas gydymas šios grupės medikamentais. Nepageidaujamų odos reakcijų klinikinis pasireiškimas gali būti labai įvairus, tačiau dažniausiai jos yra lengvos eigos ir nekeliančios pavojaus gyvybei. Dažniausiai pasitaiko makulopapulinis bėrimas, kuris nutraukus vaistų vartojimą išnyksta per keletą dienų [1]. Visgi nerimą kelia sunkios ir gyvybei grėsmingos odos reakcijos, pavyzdžiui, toksinė epidermio nekrolizė (TEN), kurios išsivystymo tikimybę galima sumažinti atkreipiant dėmesį į rizikos veiksnius, įspėjančius apie šių reakcijų galimą atsiradimą [2]. Nesunkius odos pažeidimus dažniausiai sukelia pirmos kartos aromatiniai VNE, t. y. vaistai, patvirtinti epilepsijos gydymui laikotarpiu nuo 1910-ųjų iki 1979-ųjų. Šiai kartai priklauso tokie vaistai kaip karbamazepinas (CBZ), fenitoinas (PHT) ar fenobarbitalis (PB), o odos pažeidimų dažnis varijuoja nuo 5 iki 15 proc. šiais vaistais gydytų pacientų. Vis dėlto pastebėta, kad naujesni antros kartos VNE, patvirtinti epilepsijos gydymui tarp 1989-ųjų ir 2000-ųjų, taip pat dažnai sukelia nepageidaujamas odos reakcijas, ypač lamotriginas (LTG) ar okskarbazepinas [1, 3, 4].

## Lamotrigino sukeltų nepageidaujamų odos reakcijų paplitimas

LTG yra vienas dažniausiai skiriamų antros kartos VNE, kuris efektyvus gydant ne tik epilepsiją, bet ir daugelį kitų psichiatrinių ir nervų sistemos ligų, tokių kaip bipolinis sutrikimas ar neuropatinis skausmas [5, 6]. Remiantis tyrimais, apie 10 proc. pacientų šio vaisto vartojimo metu gali pasireikšti įvairios nepageidaujamos odos reakcijos, kurios retai gali progresuoti iki gyvybei pavojingų komplikacijų [7]. Išskiriamos šios nepageidaujamos odos reakcijos vartojant LTG: makulopapulinis bėrimas, Stivenso–Džonsono sindromas (SDS), TEN, vaistų reakcijos, kai būna eozinofilija ir sisteminiai simptomai (angl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), sindromas ar VNE hiperjautrumo sindromas (VNEHS) [4, 7]. Šios sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė tiek skiriant LTG monoterapiją, tiek kartu su kitais VNE [7].

Nepageidaujamų odos reakcijų išsivystymo dažnis priklauso nuo vaisto dozės ir titravimo būdo bei susijęs su kartu vartojama valproine rūgštimi (VPA). Nuo 1994 metų, kai buvo pristatytas ir pradėtas naudoti palaipsniui titravimo būdas, sunkių odos reakcijų vartojant LTG sumažėjo nuo 1 iki 0,1–0,01 proc. Nesunkių bėrimų išsivystymo dažnio reikšmingas pokytis nenustatytas ir išlieka nuo 8 iki 11 proc. [2].

*Al-Quliti K. & Alamri M.* atliktame retrospektyviajame tyrime, į kurį buvo įtraukti 147 epilepsija sergantys ir LTG gydyti pacientai, nepageidaujamos odos reakcijos aptiktos net 11 (7,48 proc.) tiriamųjų. Iš jų – 6 vyrams ir 5 moterims, pacientų amžius svyravo tarp 24 ir 62 metų. Tik vienam iš šių pacientų LTG buvo skiriamas monoterapija, o likusiems 10 – kaip kombinuota terapija.

Odos reakcijos pasireiškė per pirmąsias keturias savaites nuo vaistų vartojimo pradžios (pasireiškimo vidurkis – 3 savaitės). Septyniems (63,63 proc.) pacientams išsivystė makulopapulinis bėrimas ir 4 (63,63 proc.) – dilgėlinė. Nutraukus LTG skyrimą, bėrimas visiškai išnyko 6 tiriamiesiems, 1 pacientui odos pažeidimas komplikavosi sepsiu, 2 išsivystė DRESS sindromas, dar 2 atsirado hiperpigmentacija buvusių bėrimų vietoje [7].

Nepageidaujamų odos reakcijų paplitimas vartojant LTG buvo vertintas Wang X. et al. atliktoje metaanalizėje, į kurią įtrauktas 41 tiriamasis mokslinis straipsnis (iš viso – 4447 pacientai, gaunantys LTG terapiją, iš 26 perspektyviųjų tyrimų ir 2977 iš 8 retrospektyviųjų tyrimų bei 26 126 pacientai iš pašalinių vaistų poveikių registro). Nustatyta, kad odos bėrimų dažnis tarp visų vartojančių LTG buvo 9,98 proc. pacientų perspektyviuosiuose tyrimuose, 7,19 proc. retrospektyviuosiuose ir 2,09 proc. vaistų pašalinių poveikių registre [1].

Lamotrigino LTG sukelti odos pažeidimai gali būti nustatomi ne tik suaugusiesiems, bet ir vaikams. Jan MM. analizavo LTG sukeltų nepageidaujamų odos reakcijų pasireiškimą vaikams, sergantiems epilepsija. Remiantis rezultatais, iš 207 vaikų, vartojusių šį VNE, šalutiniai poveikiai odoje pasireiškė 15 (7,2 proc.), iš kurių 3 vaikai buvo gydomi monoterapija, o 12 vaikų LTG gavo kartu su kitais vaistais (10 iš 15 – su VPA). Nekomplikuoti odos bėrimai, kurie visiškai išnyko nutraukus vaistų vartojimą, buvo 7 (47 proc.) vaikams. Likusiems 8 vaikams išsivystė sunkios odos reakcijos, kurios gydytos stacionare. Net 7 iš šių 8 pacientų vartojo LTG ir VPA. Dažniausiai (5 iš 8) diagnozuotas SDS (2,4 proc. visų tirtųjų), o 1 pacientui simptomai progresavo iki TEN. Nepaisant ilgalaikio palaikomojo gydymo intensyvosios terapijos skyriuje, pacientas mirė praėjus 5 savaitėms nuo gydymo LTG pradžios [8].

Egunsola O. et al. atliktoje sisteminėje apžvalgoje nagrinėtas LTG saugumas pediatriinėje populiacijoje. Į analizę buvo įtraukti 3783 vaikai, iš kurių 2222 patyrė nepageidaujamą reakciją. Odos reakcijos buvo dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija ir sudarė 7,3 atvejo 100 tiriamųjų. SDS sindromas pasireiškė retai, jo rizika siekė 0,09 atvejo 100 pacientų. Tyrimo duomenimis, gydymą nutraukė 72 tiriamieji (1,9 proc.), 58 proc. iš jų – dėl atsiradusių odos pažeidimų [9]. Remiantis autorių išvadomis, LTG yra naujas, efektyvus ir gana gerai toleruojamas vaistas. Tačiau reikėtų nepamiršti, kad šis vaistas sukelia sunkias nepageidaujamas odos reakcijas ir, nors rizika maža, prieš skiriant vaistą, būtina apsvarstyti jo skyrimo tikslumą pediatriinėje populiacijoje [8, 9].

## Lamotrigino sukeltamų nepageidaujamų odos reakcijų patogenezė

Literatūroje svarstoma, kad nepageidaujamų odos reakcijų išsivystymo rizika vartojant LTG gali būti susijusi su tam tikrais žmogaus leukocitų antigenų – HLA (angl. *Human leukocyte antigen*) aleliais [10–12]. Kai kurioms etninėms grupėms tam tikrų alelių turėjimas yra siejamas su padidėjusia rizika išsivystyti odos pažeidimams vartojant LTG, o juos nustatyti rekomenduojama prieš pradėdant gydymą šiuo vaistu [10, 11]. Tokioms grupėms priklauso: hanių etninė grupė Kinijoje, kuriai nustatyta sąsaja tarp HLA-B\*15:02 bei HLA-A\*24:02 alelių ir odos pažeidimų vartojant LTG, bei Korėjos populiacija, kurioje nustatyti HLA-B\*44:03 ir HLA-B\*38:01 aleliai, kaip tikėtinas SDS ir TEN išsivystymo rizikos veiksnys [10–12]. Bet manoma, kad alelis HLA-A\*33:03 Azijos populiacijoje gali būti apsaugantis nuo odos pažeidimų vartojant LTG [12]. Vis dėlto autoriai sutaria, jog šiuo metu informacijos apie HLA alelių riziką išsivystyti nepageidaujamoms odos reakcijoms vartojant LTG nepakanka ir yra reikalingi išsamesni įvairių etninių grupių tyrimai [10–12].

## Nepageidaujamų odos reakcijų diagnostikos principai

Dažniausiai nepageidaujamos odos reakcijos diagnozė yra klinikinė, nustatoma remiantis anamnezės duomenimis ir objektyvios apžiūros radiniais. Įtarus VNE sukeltą odos pažeidimą, gydytojas turėtų surinkti išsamią vartojamų ir vartotų medikamentų anamnezę, ypatingą dėmesį atkreipdamas į pastaruoju metu pradėtus vartoti vaistus – ypač pastarųjų 8 savaitių laikotarpiu [7, 13]. Žinoma, tiksliai nustatyti etiologinį veiksni, kai pacientas vienu metu vartoja keletą skirtingų VNE, būna sunku [7, 14]. Taip pat labai svarbus detalus odos bėrimų aprašymas, jų dinamikos vertinimas, fotodokumentacija (esant galimybei paciento mobiliuoju įrenginiu), dermatologo ar alergologo-klinikinio imunologo konsultacijos ir pagal poreikį atliekama odos biopsija [13, 14]. Pakartotinė provokacija naudojant odos dūrio ar lopo testus yra menkai informatyvi, o nepageidaujamos reakcijos į tiriamą vaistą tikimybė dažnai neatsveria tyrimo naudos [15].

## Lamotrigino sukeltos nepageidaujamos odos reakcijos

### *Makulopapulinis bėrimas*

Makulopapulinis bėrimas – dažniausiai pasitaikanti odos reakcija į LTG, įprastai atsirandanti praėjus 4–14 dienų nuo vaisto vartojimo pradžios [13]. Matyti rausvai raudonos dėmės ir papulės, kurios gali susilieti į plokšteles (apvalias ar taikinio formos) (1 pav.) [14, 16]. Dažniausiai bėrimas yra generalizuotas (išplinta kūno, rankų, kojų, rečiau veido srityje), dėstosi simetriškai. Kojose ir pėdose galimas purpuros vaizdas. Tipiškai bėrimų gleivinėse nebūna. Bėrimai gali niežėti, tačiau subjektyvių simptomų gali ir nebūti [14, 17]. Įprastai, nutraukus vaisto vartojimą, makulopapulinis bėrimas išnyksta per savaitę, nepalikdamas randinių ar hiperpigmentinių odos pokyčių. Vis dėlto, toliau vartojant vaistą, bėrimas gali progresuoti iki SDS/TEN [14, 16, 17].

### *Stivenso–Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė*

SDS ir TEN priklauso retų, bet sunkių ir gyvybei pavojingų būklių spektrui, kuris pasireiškia difuziniu makulopapuliniu odos bėrimu kartu su sunkiu gleivinių pažeidimu ir sisteminiais simptomais [18–20]. SDS yra laikoma lengviausia šio spektro forma, kai pažeidžiama iki 10 proc. viso kūno paviršiaus. O TEN yra sunkiausia spektro dalis ir jai esant pažeidžiama daugiau nei 30 proc. viso kūno paviršiaus ploto. Jei odos pažeidimas apima tarp 10 ir 30 proc., tai vadinama tarpine SDS/TEN

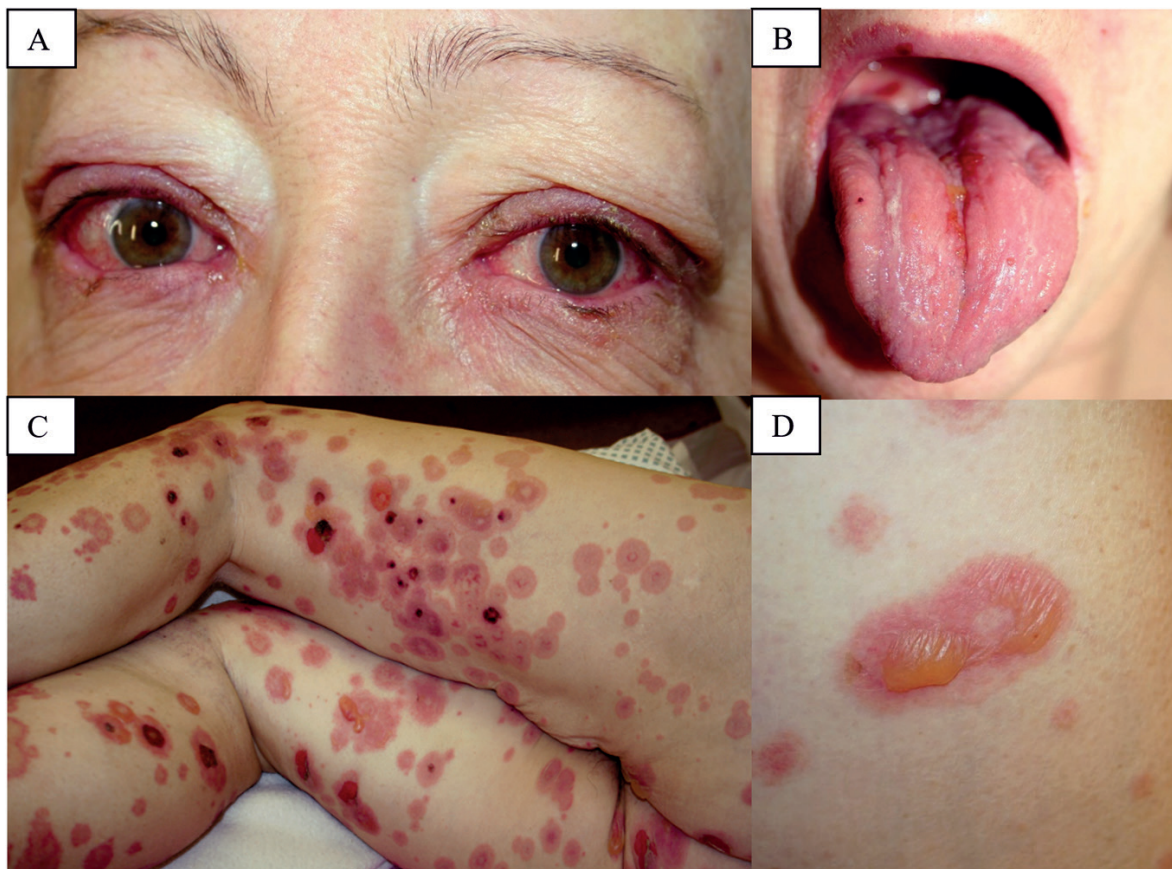


**1 pav.** Makulopapulinis bėrimas liemens odoje (nuotrauka iš autorių asmeninio archyvo).



forma [20, 21]. Šio spektro atsiradimo mechanizmai nėra iki galo aiškūs, tačiau naujausi tyrimai rodo, kad etiopatogenezėje svarbų vaidmenį atlieka T-limfocitai, kurie veikia citotoksiškai ir sukelia keratinocitų apoptozę [21]. Be LTG, SDS ir TEN gali sukelti kiti VNE, tokie kaip CBZ, VPA ar PHT [20, 22]. SDS/TEN taip pat sukelia kitų grupių vaistai (penicilinai, sulfonamidai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo) ar net *Mycoplasma pneumoniae* infekcija [18, 19, 21].

Simptomai atsiranda per 4–28 dienas nuo vaistų vartojimo pradžios [13]. Pirmiausia būna prodromas: karščiavimas, silpnumas ir artralgijos, gerklės perštėjimas, akių gleivinės paraudimas [17, 19, 21]. Laboratoriniais tyrimais aptinkama citopenija, didėjantys kepenų ir inkstų pažeidimo rodikliai [20, 21]. Atsiranda skausminga eritema ir erozijos burnos, akių, genitalijų gleivinėse. Burnos gleivinėje erozijos pasidengia pilkšvai gelsva apnaša, lūpos – kraujujingu šašu [18, 20, 23]. Kūno odoje bėrimai iš liemens greitai išplinta į veidą, kaklą, distalines galūnes. Nedidelės dėmelės tampa ryškiai raudonos ar net melsvos, primena „taikinius“, padidėja, vėliau susilieja, ant jų atsiranda didelių plokščių pūslių (2 pav.) [19, 20, 23]. Kadangi SDS/TEN atveju pūslės yra subepiderminės, klinikinio ištyrimo metu būdingas teigiamas Pseudo-Nikolskio simptomas (dar vadinamas epidermio nusilupimo ženklu), kai vos patempus ar patrynus paraudusią odą epidermis nusilupa. Pseudo-Nikolskio simptomas yra sukeltas epidermio ląstelių nekrozės, kitaip nei kliniškai identišškai atrodantis Nikolskio ženklas, sukeltas ląstelių akantolizės sergant pūslinėmis odos ligomis [21, 24]. Esant dideliame pažeidimo plotui dėl gausaus skysčių ir baltymų praradimo atsiranda hemodinamikos sutrikimai, padidėja antrinės infekcijos rizika [21, 25]. Tai yra sunki būklė, kuri progresuoja iki pavojingų komplikacijų. Mirtingumas, dažniausiai – dėl sepsio, SDS metu siekia iki 10 proc., o esant TEN net iki 35 proc. [20, 21].



**2 pav.** SDS sindromas. A – akių gleivinės pažeidimas; B – burnos gleivinės pažeidimas; C – susiliejęs „taikinių“ formos bėrimai odoje; D – subepiderminė pūslė odoje (nuotraukos iš autorių asmeninio archyvo).

**DRESS (vaistų reakcijos su eozinofilija ir sisteminiais simptomais) sindromas**

DRESS sindromas yra reta ir gyvybei pavojinga lėto atsako hiperjautrumo į vaistus reakcija, kurios metu dažniausiai atsiranda odos bėrimas, karščiavimas, limfadenopatija, eozinofilija ir vidaus organų, pavyzdžiui, kepenų, pažeidimas [26]. Dažniausiai DRESS sindromą sukelia VNE (PHT, PB, CBZ ir LTG), rečiau – alopurinolis, sulfasalazinas, antivirusiniai vaistai bei antibiotikai (sulfonamidai, minociklinas) [11, 27]. Šis sindromas pasireiškia per 2–8 savaites nuo vaistų vartojimo pradžios ir, nutraukus jų vartojimą, tęsiasi ilgai (literatūros duomenimis, net iki kelių mėnesių) [13, 14].

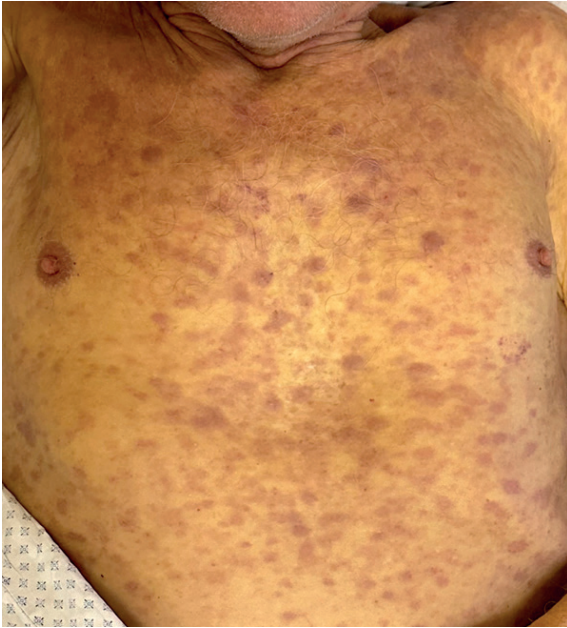
DRESS sindromas diagnozuojamas remiantis klinikiniais simptomais. Nors yra pasiūlyti keli diagnostinių kriterijų, kuriais remiantis diagnozuojamas DRESS sindromas, rinkiniai, šiuo metu *Bocquet H. et al.* pasiūlyti kriterijai yra laikomi paprasčiausiais naudoti ir tiksliai bei greitai leidžia patvirtinti šio sindromo buvimą. DRESS sindromui diagnozuoti būtini visi 3 požymiai: 1) odos bėrimas; 2) eozinofilija  $> 1,5 \times 10^9/l$  arba atipiniai limfocitai; 3) bent vienas iš sisteminio pažeidimo požymių: limfadenopatija (skersmuo  $> 2$  cm), hepatitas (kepenų transaminazių padidėjimas bent  $> 2$  kartus virš normos ribos), intersticinis nefritas, intersticinė pneumonija arba karditas [28]. 2007 m. Europoje buvo pasiūlyti išsamesni ir tikslesni RegiSCAR (angl. *The Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions*) kriterijai DRESS sindromui diagnozuoti, jie pateikiami 1 lentelėje [28, 29].

**1 lentelė.** RegiSCAR DRESS sindromo diagnostiniai kriterijai, adaptuoti pagal RegiSCAR tyrimų grupę.

Kriterijus	Balai	
	Taikoma	Netaikoma
Karščiavimas $\geq 38,5$ °C	0	-1
Limfadenopatija ( $\geq 2$ lokalizacijos, $> 1$ cm)	1	0
Periferinė eozinofilija: $\geq 0,7 \times 10^9/l$ arba $\geq 10$ %, jei yra leukopenija $\geq 1,5 \times 10^9/l$ arba $\geq 20$ %, jei yra leukopenija	1 2	0
Atipinė limfocitozė	1	0
Bėrimas apima $\geq 50$ % kūno paviršiaus ploto	1	0
Bėrimas būdingas DRESS sindromui ( $\geq 2$ simptomai: purpura, infiltracija, pleiskanojimas, veido edema)	1	0
Odos biopsijos radiniai nebūdingi DRESS sindromui	-1	0
Organų sistemų pažeidimas: • vienos • dviejų ir daugiau	1 2	0
Simptomų trukmė $> 15$ dienų	0	-2
Neigiami laboratoriniai tyrimai bent 3 iš toliau išvardytų: • ANA kraujyje • Kraujo pasėlis • Serologiniai hepatito A, B ar C viruso tyrimai • Serologiniai <i>Chlamydia</i> / <i>Mycoplasma pneumoniae</i> tyrimai	1	0

Bendras balų skaičius DRESS sindromo diagnostikai:

< 2: atmetama; 2–3: galima; 4–5: tikėtina;  **$\geq 6$ : patvirtinama diagnozė.**



**3 pav.** DRESS sindromui būdingas eriteminis, makulopapulinis liemens odos bėrimas (nuotrauka iš autorių asmeninio archyvo).

Tipiškai odos bėrimas prasideda viršutinėje kūno dalyje ar net veide ir vėliau plinta į apatines kūno dalis. Matyti įvairių dydžių eriteminių makulopapulinių bėrimo elementų, kurie plisdami jungiasi tarpusavyje (3 pav.) ir sukelia stiprų niežulį. Taip pat galima purpura, bėrimų pleiskanojimas, gleivinių pažeidimas, rečiau – pustulių ir pūslių atsiradimas. Trečdaliui pacientų būna charakteringa veido edema [14, 30]. DRESS sindromo metu sisteminis organų pažeidimas gali sukelti didelį pavojų paciento gyvybei. Ligos prognozė priklauso nuo vidaus organų pažeidimo sunkumo, nuo to, ar laiku nustatyta diagnozė ir paskirtas tinkamas gydymas. Sunkioms šio sindromo formoms priklauso plaučių pažeidimas, kurio metu vystosi intersticinė pneumonija ar net ūminis respiracinis distreso sindromas [27, 31]. DRESS sindromo simptomai išnyksta laipsniškai per keletą savaičių ar net kelis mėnesius, tačiau liga gali recidyvuoti. Mirtingumas nuo šio sindromo siekia 10 proc. [14, 31].

### *Vaistų nuo epilepsijos hiperjautrumo sindromas*

VNEHS yra apibrėžiama kaip ūmi, gyvybei pavojinga, idiosinkrazinė vaistų sukelta reakcija [16, 32]. CBZ, PHT, PB ir LTG yra vieni iš dažniausiai būklę sukeliančių medikamentų, o kryžminės reakcijos nustatomos apie 50–80 proc. atvejų, todėl pacientams, turėjusiems VNEHS, rekomenduojama vengti ir kitų aromatinių VNE [16, 33, 34]. Tiksliai sindromo atsiradimo priežastis nėra iki galo aiški, tačiau šiuo metu manoma, kad atsiradimas yra susijęs su keliais faktoriais: fermento epoksido hidroksilazės (fermento, lemiančio aromatinių VNE metabolitų detoksikaciją) funkcijos sutrikimas arba kiekio trūkumas, etninė predispozicija dėl tam tikrų HLA potipių ir *Herpes* šeimos virusų reaktyvacija [32–34].

Šis sindromas nustatomas apie 1 iš 1 000–10 000 aromatinius VNE vartojančių pacientų. Nors ši reakcija nėra dažna, jos gydymas neretai reikalauja hospitalizacijos ir intensyvaus gydymo, nes tokia būklė gali grėsti paciento mirtimi [33, 34]. VNEHS simptomai gali atsirasti praėjus 2–12 savaičių nuo LTG vartojimo pradžios ir įprastai pasireiškia simptomų triada: febriliu karščiavimu, odos bėrimu – įprastai makulopapuliniu, ir vidaus organų pažeidimu – limfadenopatija, hepatitu, hematologiniais sutrikimais. Gleivinės įprastai nepažeidžiamos. Negydant mirštamumas siekia apie 10–40 proc. visų atvejų, dažniausiai dėl išsivystančio ūminio kepenų pažeidimo [16, 33].



## Lamotrigino sukeliamų odos reakcijų sunkumo vertinimas ir valdymas

LTG gamintojai rekomenduoja nutraukti vaisto vartojimą vos tik pastebėjus naujai atsiradusius odos bėrimus, nepaisant odos pažeidimo sunkumo ir tipo, nebent bėrimo atsiradimas nesietinas su vaisto vartojimu. Šios rekomendacijos užtikrina, kad vaisto vartojimas bus nutrauktas gresiant rimtiems odos pažeidimams, tačiau gali nulemti nereikalingą vaisto nutraukimą esant lengvoms reakcijoms [16]. Siekiant diferencijuoti naujai atsirandančių bėrimų etiologiją, pirmus 3 mėnesius nuo LTG vartojimo pradžios pacientui patariama saugotis nudegimų saulėje, vengti naujų ir neišbandytų kosmetikos priemonių, maisto produktų, skalbiklių, kitų cheminių medžiagų [11, 16].

Jei bėrimas atsiranda per pirmas 5 dienas nuo gydymo pradžios, tikėtina, kad odos pažeidimas nesusijęs su LTG (išskyrus padidėjusio jautrumo reakcijas), tačiau pacientui vis tiek rekomenduojama susilaikyti nuo kitos LTG dozės ir dėl tolesnės vaisto vartojimo taktikos susisiekti su gydytoju [16]. Odos pažeidimas laikomas lengvu ir nepavoju, jei atitinka toliau išvardytus kriterijus: pasiekia piką per kelias dienas ir stabilizuojasi per 10–14 dienų; matomos tarpusavyje nesusiliejančios dėmelės, pažeidimai nėra skausmingi; nėra kitų organų sistemų įtraukimo; laboratoriniai bendro kraujo, kepenų bei inkstų funkcijos ir šlapimo tyrimų rezultatai yra normos ribose [11, 16]. Tokiu atveju LTG vartojimo nutraukti nebūtina, tačiau rekomenduojamas tolesnis stebėjimas, siekiant įvertinti, ar odos reakcija nestiprėja ir ar nepasireiškia naujų simptomų [11]. Lengvos odos reakcijos dažniausiai gydomos lengvo ar vidutinio stiprumo vietinio poveikio gliukokortikosteroidais (GKS), palapsniui retinant tepimus iki visiško nutraukimo. Jei pacientas jaučia niežulį, galima skirti antros kartos antihistamininių vaistų [14, 16].

Bėrimai, kurie kūno odoje ar gleivinėse atsiranda tarp 5 dienų ir 8–12 savaičių nuo LTG vartojimo pradžios, potencialiai yra susiję su LTG vartojimu. Tokiu atveju pacientas turėtų būti paragintas nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir skubiai kreiptis į gydytojus [14, 16]. Požymiai, rodantys galimos sunkios reakcijos išsivystymą, yra: susiliejančios ir išplitę bėrimai; purpuros tipo ir skausmingas bėrimas; bėrimas, įtraukiantis akių, lūpų, burnos ar kitas gleivines; ryškus kaklo ir viršutinės kūno dalies pažeidimas; sisteminiai simptomai, tokie kaip karščiavimas, silpnumas, faringitas, limfadenopatija, apetito netekimas; pakitimai, aptinkami laboratoriniais bendro kraujo, kepenų bei inkstų funkcijos ir šlapimo tyrimais. Pasireiškus šiems požymiams rekomenduojama hospitalizacija ir skubi gydytojo dermatovenerologo ar gydytojo alergologo-klinikinio imunologo konsultacija [11, 16]. Jei staiga nutraukus gydymą LTG iškyla didelė rizika patirti epilepsijos priepuolį ir yra būtinas nepertraukiamas gydymas, kaip alternatyvą rekomenduojama rinktis levetiracetamą, gabapentiną ar benzodiazepinus [4, 11].

Vartojant LTG, gali pasireikšti ir uždelstos odos reakcijos, kurios paprastai atsiranda praėjus ilgam laikui nuo LTG vartojimo pradžios. *Jha KK. et al.* aprašė klinikinį atvejį, kai SDS išsivystė pacientui vaistą vartojant jau 6 mėnesius, iki tol nebuvus jokių odos pažeidimo simptomų. Todėl gydytojui labai svarbu viso LTG skyrimo metu neprarasti budrumo, o pastebėjus aptartus pavojaus signalus – nutraukti vaisto vartojimą, neatsižvelgiant į tai, kiek laiko vaistas yra vartojamas [19].

Nustačius LTG sukeltą makulopapulinį bėrimą, rekomenduojama nutraukti LTG skyrimą, kad būtų išvengta bėrimo progresavimo iki SDS ar TEN. Esant išreikštam niežuliui, bėrimai kūne gydomi vidutinio stiprumo vietinio poveikio GKS, sisteminiais antros kartos antihistaminiais vaistais [11, 14].

Pasireiškus SDS ar TEN požymiams, privaloma nedelsiant nutraukti LTG vartojimą, pacientą rekomenduojama hospitalizuoti intensyvios priežiūros skyriuje, stebėti bei vertinti odos pažeidi-



mo apimtį, gyvybinius rodiklius, laboratorinių tyrimų dinamiką [11, 16]. Šiuo metu nėra visuotinio sutarimo dėl tinkamiausio SDS/TEN gydymo. Gydymui gali būti skiriami sisteminiai GKS, ciklosporinas, intraveninis imunoglobulinas, anti-TNF alfa inhibitoriai (adalimumabas, etanerceptas). Svarbu paminėti, jog sisteminiai GKS neturėtų būti skiriami rutiniškai, nes jų vartojimas didina komplikacijų ir mirties tikimybę. Šiuo tarpu daugėja duomenų, jog ciklosporino skyrimas gali sumažinti šių pacientų mirštamumą pradėjus gydymą per pirmąsias 24–48 valandas. Intraveninio imunoglobulino skyrimo atskirai ar su sisteminiais GKS naudos svarių įrodymų trūksta. Skiriant bet kurį imunosupresinį gydymą, svarbu prisiminti, jog SDS/TEN progresavimas ūmioje fazėje yra laikinas ir dažniausiai užtrunka iki 8 dienų. Vadinas, maža tikimybė, kad imunomoduliacinis gydymas, paskirtas esant šioms galimybėms, galės reikšmingai pakeisti ligos eigą. Taip pat, siekiant išvengti komplikacijų, svarbus simptominis gydymas (vietiniai antiseptikai, tvarsčiai, intraveniniai skysčiai ir t. t.), o komplikacijoms pasireiškus – jų gydymas (antibiotikoterapija, hemodinamikos stabilizavimas, vidaus organų sistemų pažeidimų gydymas) [11, 14].

DRESS sindromo valdymui būtina nutraukti bėrimą sukėlusio vaisto vartojimą, pacientą hospitalizuoti ir vertinti ne tik odos, bet ir kitų organų sistemų pažeidimo apimtį [11, 16]. Odos bėrimų gydymui siūloma skirti vietinio poveikio GKS, o organų sistemų pažeidimui – sisteminis GKS (pavyzdžiui, prednizoloną 1–2 mg/kg per dieną), ciklosporiną ar intraveninį imunoglobuliną. Niežuliui mažinti skiriami antros kartos antihistamininiai vaistai. Taip pat svarbus simptominis, pažeistų organų sistemų ir komplikacijų gydymas, tad reikalinga daugiadalykė paciento priežiūra [11, 14].

Nustačius VNEHS, svarbu nutraukti LTG vartojimą. Gydymui skiriami sisteminiai GKS, intraveninis imunoglobulinas ar plazmaferezės [33, 34].

## Lamotrigino skyrimas, siekiant išvengti nepageidaujamų odos reakcijų

Nors LTG siejamas su geresniu vaisto toleravimu nei pirmos kartos VNE, vis dėlto LTG vartojimo metu išlieka nepageidaujamų reakcijų rizika [1, 3, 35]. Lėto titravimo metodas – pradėjus gydymą maža doze ir palaipsniui didinant ją iki optimalios palaikomosios dozės – dažnai naudojama taktika, siekiant sumažinti nepageidaujamų reakcijų ir vaisto netoleravimo riziką. Toks būdas rekomenduojamas ir pradedant gydymą LTG, nesvarbu, ar vaistas bus skiriamas monoterapija ar kartu su kitais VNE (2 lentelė) [35, 36]. Ypatingas dėmesys atkreipiamas į LTG vartojimą kartu su VPA, nes ji veikia kaip LTG gliukuronizacijos inhibitorius, didinantis LTG koncentraciją kraujyje [1, 35]. Tokiu atveju rekomenduojama sumažinti skiriamas LTG dozes perpus. Jei LTG yra vartojamas kartu su VNE, kurie sužadina LTG gliukuronizaciją ir mažina LTG koncentraciją kraujyje, pavyzdžiui: CBZ, PHT, PB ar primidonu, rekomenduojama padidinti LTG dozes dvigubai [35, 36].

**2 lentelė.** Lamotrigino skyrimas suaugusiesiems, sergantiems epilepsija.

	Pirmąsias dvi savaites	3-iąją ir 4-ąją savaites	Nuo 5-osios savaitės, kol pasiekama palaikomoji dozė
<b>LTG monoterapija</b>	25 mg per parą	50 mg per parą	Kas vieną ar dvi savaites didinti po 50 mg, kol pasireiškia optimalus atsakas į gydymą
<b>LTG su VPA</b>	25 mg kas antrą parą	25 mg per parą	Kas vieną ar dvi savaites didinti po 25–50 mg, kol pasireiškia optimalus atsakas į gydymą
<b>LTG su CBZ, PHT, PB ar primidonu</b>	50 mg per parą	100 mg per parą	Kas vieną ar dvi savaites didinti po 100 mg, kol pasireiškia optimalus atsakas į gydymą

Mokslinėje literatūroje išsakomos įvairios nuomonės apie pakartotinį LTG skyrimą, kai anamnezėje yra buvusių nepageidaujamų odos reakcijų į vaistą. Atliktų tyrimų rezultatai parodė, jog pakartotinai pradėjus vartoti LTG, 70–87 proc. atvejų nepageidaujamos odos reakcijos neišsivystė [2]. Taip pat pastebėta, kad odos bėrimų išsivystymo rizika didėjo, vaistą skiriant pakartotinai per 4 savaites nuo pirmojo odos pažeidimo pasireiškimo, todėl esant indikacijų LTG skyrimas neturėtų būti atnaujinamas anksčiau nei po mėnesio [37, 38].

Jei pirma reakcija į LTG buvo nestipri ir nėra kitų kontraindikacijų skirti vaistą, galima teigti, jog pakartotinė terapija su LTG yra pakankamai saugi. Rekomenduojama tokiems pacientams suteikti žodinę ir raštišką informaciją apie galimas nepageidaujamas reakcijas, kruopščiai parinkti terapines dozes. Mokslinėje literatūroje patariama pradėti nuo mažesnių nei įprasta LTG dozių (5–12,5 mg/parą) ir vaisto dozę titruoti lėtai (pradinei dozei esant 5 mg/parą didinti dozę po 5 mg/d. kas dvi savaites iki 25 mg/parą; arba pradinei dozei esant 12,5 mg/parą po dviejų savaičių ją padvigubinti iki 25 mg/parą, o pasiekus 25 mg/parą abiem atvejais, po dviejų savaičių dvigubinti iki 50 mg/d., vėliau kas vieną–dvi savaites pridėti po 50 mg/parą, kol bus pasiekta tikslinė palaikomoji dozė) [16, 37]. Vis dėlto tokį neįprastą vaisto dozavimą riboja ne visose šalyse prieinamos mažos LTG dozės, todėl tokiu atveju rekomenduojama apsvarstyti alternatyvių antros kartos VNE skyrimą.

Nėra duomenų, kaip pakartotinai skirti LTG, jei anamnezėje yra buvusi stipri ir sunki odos reakcija į šį vaistą. Siekiant išvengti rizikos, dauguma autorių rekomenduoja vengti tokiems pacientams pakartotinai skirti LTG, ypač pirmas 4 savaites po pirmojo bėrimo atsiradimo [2]. Pacientams, patyrusiems labai sunkias reakcijas į vaistus, pavyzdžiui, SDS/TEN, pakartotinis skyrimas kontraindikuotinas. Pacientams rekomenduojama dėvėti specialiai paženklintą apyrankę, siekiant išvengti pakartotinio šios grupės vaistų skyrimo medicinos įstaigose [16].

## Išvados

Nors vartojant lamotriginą nepageidaujamų odos reakcijų visiškai išvengti neįmanoma, gydymo rekomendacijų laikymasis ir lėto titravimo principai gali padėti sumažinti riziką, kad šie pažeidimai išsivystys. Efektyvi ir laiku atliekama odos pažeidimų diagnostika, tinkamas gydymas ir tarpdalykinis bendradarbiavimas leidžia veiksmingai suvaldyti nepageidaujamas reakcijas ir išvengti sunkių, gyvybei pavojingų komplikacijų. Pacientai, vartojantys lamotriginą, turi būti informuoti apie galimų reakcijų riziką, nepageidaujamų reakcijų požymius bei elgesio planą pastebėjus pirmuosius pavojaus simptomus. Kadangi lamotrigino sukeltas odos pažeidimas gali būti pavojingas gyvybei, gydytojas turėtų atidžiai vertinti naujai atsirandančius odos bėrimus ir įtariamo vaisto skyrimo nutraukimo naudą ir žalą santyki, ypač pacientams, sergantiems lėtine, sunkiai gydymui pasiduodančia liga.

## Literatūra

1. Wang XQ, Xiong J, Xu WH, et al. Risk of a lamotrigine-related skin rash: Current meta-analysis and post-marketing cohort analysis. *Seizure* 2015; 25: 52–61.
2. Serrani Azcurra DJ. Lamotrigine rechallenge after a skin rash. A combined study of open cases and a meta-analysis. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2013; 6(4): 144–149.
3. Hakami T. Neuropharmacology of antiseizure drugs. *Neuropsychopharmacol Rep* 2021; 41: 336–351.
4. Błaszczyk B, Lason W, Czuczwar SJ. Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: An update. *Pharmacol Rep* 2015; 67(3): 426–34.
5. Reid JG, Gitlin MJ, Altshuler LL. Lamotrigine in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(7): 675–84.

6. Brix Finnerup N, Hein Sindrup S, Staehelin Jensen T. Management of painful neuropathies. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 279–90.
7. Al-Quliti K, Alamri M. Lamotrigine-related severe cutaneous adverse reaction in patient with epilepsy. *Journal of Neurological Disorders* 2015; s1.
8. Jan MM. Potentially serious lamotrigine-related skin rash. *Neurosciences (Riyadh)* 2007; 12(1): 17–20.
9. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Safety of lamotrigine in paediatrics: A systematic review. *BMJ Open* 2015; 5(6): e007711.
10. Park HJ, Kim YJ, Kim DH, et al. HLA allele frequencies in 5802 Koreans: Varied allele types associated with SJS/TEN according to culprit drugs. *Yonsei Med J* 2016; 57(1): 118–26.
11. Fowler T, Bansal AS, Lozsádi D. Risks and management of antiepileptic drug induced skin reactions in the adult out-patient setting. *Seizure* 2019; 72: 61–70.
12. Deng Y, Li S, Zhang L, et al. Association between HLA alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in Asian populations: A meta-analysis. *Seizure* 2018; 60: 163–71.
13. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A, et al. Guideline for allergological diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergol Select* 2023; 7: 122–139.
14. Mani R, Monteleone C, Schalock PC, et al. Rashes and other hypersensitivity reactions associated with antiepileptic drugs: A review of current literature. *Seizure* 2019; 71: 270–8.
15. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 209(2): 209–16.
16. Lorberg B, Youssef NA, Bhagwagar Z. Lamotrigine-associated rash: To rechallenge or not to rechallenge? *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12(2): 257–65.
17. Micheletti RG, Rosenbach M, Wintroub BU, et al. Cutaneous drug reactions. In: Loscalzo J, ed. *Harrison's principles of internal medicine, 21e*. New York: McGraw Hill, 2022.
18. Changal K, Para R, Sofi F. Lamotrigine induced Stevens-Johnson syndrome: A case report. *Gaziantep Medical Journal* 2013; 19: 1.
19. Jha KK, Chaudhary DP, Rijal T, et al. Delayed Stevens-Johnson syndrome secondary to the use of lamotrigine in bipolar mood disorder. *Indian J Psychol Med* 2017; 39(2): 209–12.
20. Parveen S, Javed MA. Stevens Johnson syndrome associated with lamotrigine. *Pak J Med Sci* 2013; 29(6): 1450–2.
21. Edinoff AN, Nguyen LH, Fitz-Gerald MJ, et al. Lamotrigine and Stevens-Johnson syndrome prevention. *Psychopharmacol Bull* 2021; 51(2): 96–114.
22. KC KK, Limbu T, Maskay SS, et al. Lamotrigine induced toxic epidermal necrolysis: A case report. *Ann Med Surg (Lond)* 2020; 60: 468–70.
23. Kaur S, Dogra A. Toxic epidermal necrolysis due to concomitant use of lamotrigine and valproic acid. *Indian J Dermatol* 2013; 58(5): 406.
24. Soni AG. Nikolsky's sign – a clinical method to evaluate damage at epidermal-dermal junction. *J Indian Acad Oral Med Radiol* 2018; 30(1): 68–72.
25. Yi Y, Lee JH, Suh ES. Toxic epidermal necrolysis induced by lamotrigine treatment in a child. *Korean J Pediatr* 2014; 57(3): 153–6.
26. Wang X qing, Lv B, Wang H fen, et al. Lamotrigine induced DIHS/DRESS: Manifestations, treatment, and outcome in 57 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 138: 1–7.
27. Lin CH, Lin SS, Hong SY, et al. Lamotrigine induced DRESS syndrome in a child: A case report and literature review. *Children (Basel)* 2021; 8(11): 1063.
28. Kim DH, Koh YI. Comparison of diagnostic criteria and determination of prognostic factors for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6(3): 216–21.
29. Belder MT, Michavila A, Bobolea I, et al. Severe delayed skin reactions related to drugs in the paediatric age group: A review of the subject by way of three cases (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and DRESS). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44(1): 83–95.
30. Han SH, Hur MS, Youn HJ, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom syndrome induced by lamotrigine. *Ann Dermatol* 2017; 29(2): 206–9.
31. Taweasedt PT, Nordstrom CW, Stoeckel J, et al. Pulmonary manifestations of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: A systematic review. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 7863815.

32. Scaparrotta A, Verrotti A, Consilvio NP, et al. Pathogenesis and clinical approaches to anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Current state of knowledge. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24(2): 277–84.
33. Jarwan RO, Ali M. Delayed presentation of anticonvulsant hypersensitivity syndrome secondary to lamotrigine. *Cureus* 2022; 14(7): e27399.
34. Ghannam M, Mansour S, Nabulsi A, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome after phenytoin administration in an adolescent patient: A case report and review of literature. *Clin Mol Allergy* 2017; 15: 14.
35. Seiden LG, Connor GS. The importance of drug titration in the management of patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2022; 128: 108517.
36. Betchel NT, Saadabadi A. Lamotrigine. [Updated 2023 February 13]. In: PubMed [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470442/>
37. Besag FMC, Vasey MJ, Sharma AN, et al. Efficacy and safety of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder across the lifespan: A systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021; 11: 20451253211045870.
38. Inaba T, Sogawa R, Mizoguchi Y, et al. Lamotrigine rechallenge in treatment-resistant bipolar disorder. *Prim Care Companion CNS Disord* 2018; 20(2): 17m02231.