

## KLINIKINIS ATVEJIS: KARBAMAZEPINO SUKELTAS ANTIKONVULSANTŲ HIPERJAUTRUMO SINDROMAS IR AGRANULIOCITOZĖ

Justina Kučinskaitė<sup>1</sup>, Edgaras Długauskas<sup>2,3</sup>, Sigita Lesinskienė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, <sup>2</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Klinikinės medicinos instituto Psichiatrijos klinika, <sup>3</sup>Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

**Raktažodžiai:** karbamazepinas, agranulocitozė, antikonvulsantų hiperjautrumo sindromas, nepageidaujama reakcija į vaistą.

### Santrauka

Aprašytas antikonvulsantų hiperjautrumo sindromas ir agranulocitozė 40 m. amžiaus moteriai, sergančiai šizoafekciniu sutrikimu (depresinio tipo) ir vartojusiai karbamazepiną. Klinikinė šių net dviejų kartu atsiradusių nepageidaujamų karbamazepino sukeltų reakcijų išraiška buvo febrili neutropenija, viso kūno niežtinis makulopapulinis bėrimas, taip pat padidėjęs kepenų fermentų kiekis. Nutraukus karbamazepiną klinika išnyko, vėl pradėjus vartoti šį vaistą – simptomatika pasikartojė. Visiškai nutraukus karbamazepino vartojimą ir paskyrus tinkamą simptominių gydymą, pacientės būklė pagerėjo, simptomai išnyko. Kraujo tyrimuose normalizavosi leukopenija, agranulocitozė ir kepenų fermentų kiekis. Nors karbamazepino sukeltos nepageidaujamos reakcijos pasitaiko retai, skiriant šį vaistą klinikinėje praktikoje specialistams svarbu prisiminti šių reakcijų galimybę.

### Įvadas

Antikonvulsantų hiperjautrumo sindromas (AHS) pasireiškia kai kuriems pacientams, vartojantiems iš aromatinį žiedą turinčių antiepilepsnių vaistų grupės antikonvulsantus, tokius kaip karbamazepinas, fenitoinas ar lamotriginas [1]. Šis sindromas pasireiškia karščiavimu, bėrimu įvairiose kūno vietose, hepatitu ir kartais kitų organų pažeidimu. AHS priklauso retoms nepageidaujamoms vaistų reakcijoms - pasitaiko nuo 1/1000 iki 1/10 000 pacientų [2]. Kadangi AHS metu pažeidžiamos įvairios organų sistemos, ši būklė gali būti letali, todėl reikalauja skubaus įsikišimo, visų pirma, nutraukiant vaistą, sukėlusį AHS [3-5].

Agranulocitozė – tai ryškus neutrofilų kiekio sumažė-

jimas periferiniame kraujyje ( $<0,5 \times 10^9/l$ ). Labai retai ši būklė gali išsivystyti vartojančiam karbamazepiną pacientui, kaip nepageidaujama vaisto sukelta reakcija (maždaug 2-5 atvejų/milijonui gyventojų per metus [4,5]). Agranulocitozė didina gyvybei pavojingos ir kartais mirtinos infekcijos riziką, todėl labai svarbu ją kuo anksčiau atpažinti ir pradėti tinkamą gydymą, įskaitant būklę sukėlusio vaisto vartojimo nutraukimą [6].

Karbamazepinas – vienas iš rutiniškai skiriamų psichotropinių vaistų, dažniausiai epilepsijai, neuropatiniam skausmui gydyti ar bipolinio sutrikimo epizodų profilaktikai. Karbamazepino sukeltos nepageidaujamos reakcijos paprastai atsiranda per 1 – 8 savaites po vaisto vartojimo pradžios ir gali pasireikšti labai įvairiai: nuo lengvo bėrimo iki sunkaus ir gyvybei pavojingo AHS [7].

Lietuvoje apie nepageidaujamą vaistų poveikį pranešama gana retai ir tik maždaug pusė šios informacijos gaunama iš medicinos specialistų (iš maždaug 423 pranešimų per 2018 metus tik apie 50% buvo iš sveikatos priežiūros specialistų), todėl trūksta išsamesnių tyrimų ir klinikinių aprašymų apie vaistų sukeltas nepageidaujamas reakcijas [8]. Mūsų klinikinis atvejis gali padėti platesniam medicinos darbuotojų ratui anksčiau atpažinti vaistų sukeltą AHS ir neutropeniją ir laiku imtis tinkamų veiksmų.

### Klinikinio atvejo aprašymas

Pacientė 40 m., 15 metų serga depresinio tipo šizoafekciniu sutrikimu, banguojančios eigos.

Kai pacientė ketvirtą kartą buvo hospitalizuota į VšĮ Vilniaus m. Psichikos sveikatos centrą (VMPS) dėl šizoafekcinio sutrikimo paūmėjimo, buvo stebima psichozinė simptomatika, nerimas, įtampa. Somatinė būklė – be patologijų. Hospitalizacijos pradžioje atliktas bendras kraujo tyrimas – normos ribose (leukocitų  $8,16 \times 10^9/l$ ). VMPS skirtas gydymas: zuklopentiksoliu 100 mg/d., olanzapinu iki 15 mg/d., bromazepamu iki 9 mg/d. ir karbamazepinu

iki 600 mg/d. Po kelių dienų karbamazepino dozė sumažinta iki 300 mg/d. Po 2 savaitių hospitalizacijos ir gydymo pacientei pakilo temperatūra, atsirado niežintis makulinis bėrimas linkių srityje. Karbamazepino vartojimas buvo nutrauktas, kitų dviejų vaistų dozės nekoreguotos, simptomatika išnyko. Po mėnesio gydymo lignoninėje vėl buvo pridėtas karbamazepinas po 300 mg/d. Po poros savaitių pacientė sukarščiavo iki 39,2°C, su šaltkrėčiu, sausu kosuliu, vėl atsirado makulopapulinis niežintis bėrimas (prasidėjo linkių srityje, per kelias dienas išplito po visą kūną). Buvo įtarta pneumonija, paskirtas biseptolis 480 mg. Pakartojus bendrą kraujo tyrimą aptikta leukopenija (leukocitų kiekis sumažėjo nuo 8,16x10<sup>9</sup>/l iki 1,61x10<sup>9</sup>/l), agranulocitozė (neutrofilų – 0,39x10<sup>9</sup>/l, limfocitų – 0,72x10<sup>9</sup>/l).

Pablogėjus somatinei būklei, įtariant infekciją, pacientė buvo perkelta į VšĮ Vilniaus universitetinės lignoninės Santaros klinikų Vidaus ligų diagnostikos skyrių. Į skyrių pacientė pateko subfebriliai karščiudama, vidutinio sunkumo būklės. Visame kūne stebėtas makulopapulinis bėrimas. Atliktame bendrame kraujo tyrime stebėta leukopenija (1,23x10<sup>9</sup>/l), agranulocitozė (neutrofilų – 0,40x10<sup>9</sup>/l, limfocitų – 0,60x10<sup>9</sup>/l), trombocitopenija (148 x10<sup>9</sup>/l). Atlikti biocheminiai kraujo tyrimai: CRB padidėjęs iki 9,79 mg/l. Mikrobiologiniuose kraujo ir šlapimo tyrimuose – bakterijų augimo nebuvo. Įvertinus laboratorinius tyrimus, įtartas kepenų pažeidimas: AST – 66 U/L, ALT – 59 U/L, LDH – 393 U/L. Atlikta pilvo organų echoskopija – be patologijos. Konsultuota alergologo: įtartas antikonvulsantų hiperjautrumo sindromas ir karbamazepino sukelta agranulocitozė. Rekomenduota nutraukti karbamazepino skyrimą, paskirtas gydymas deksametazonu 8 mg i/v. ir klemastinu 4 mg/d. i/r. Trečią hospitalizacijos VULSK dieną konsultuota psichiatro: nutrauktas gydymas karbamazepinu, vėl paskirtas ir tęsiamas gydymas olanzapinu

**1 lentelė.** Pacientės kraujo tyrimų rodmenys gydymo VšĮ VULSK Vidaus ligų diagnostikos skyriuje.

	1 diena	4 diena	6 diena	10 diena
WBC x10 <sup>9</sup> /l	1,23	3,52	4,68	10,73
-NEUT x10 <sup>9</sup> /l	0,40	1,00	2,10	7,90
-LYMPH x10 <sup>9</sup> /l	0,60	1,60	2,00	1,90
-MONO x10 <sup>9</sup> /l	0,10	0,60	0,50	0,80
PLT x10 <sup>9</sup> /l	148	197	283	395
CRB mg/l	9,79	5,23	3,02	-

10 mg prieš miegą, bromazepamu 3 mg pagal poreikį.

Gydymo eigoje pagerėjo pacientės klinikinė būklė, stabilėja teigiama kraujo rodiklių dinamika (1 lentelė). Pacientė nebekarščiavo, išnyko makulopapulinis bėrimas, sumažėjo niežulys. Neutrofilų kiekis dinamikoje padidėjo nuo 0,40x10<sup>9</sup>/l iki 7,90x10<sup>9</sup>/l. Būklei gerėjant, pacientė išrašyta į namus, rekomenduota ambulatorinė psichiatro priežiūra ir nevartoti fenitoinų kategorijos antikonvulsantų, triciklių antidepresantų ateityje. Rekomenduota metų eigoje atlikti alerginius mėginius diagnozei patvirtinti.

Pacientė šizoafektiniu sutrikimu serga 15 metų. Pirmąkart liga diagnozuota hospitalizavus VšĮ Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos lignoninėje dėl suicidinio bandymo. Buvo paskirtas gydymas neuroleptiku ir antidepresantu. Vėliau, pacientei savavališkai nutraukus psichotropinių vaistų vartojimą, pasikartojė depresinė bei psichozinė simptomatika su savęs žalojimu. Vėl paskirtas gydymas olanzapinu (10 mg/p.) ir escitalopramu (10 mg/p.). Pacientė gydėsi ambulatoriškai, bet palaiptu vėl savavališkai visiškai nutraukė vaistų vartojimą. Prieš 2 metus buvo trečią kartą hospitalizuota dėl depresinės psichozės, paskirtas gydymas kvetiapiu 400 mg/d. ir sertralinu 75 mg/d. Ambulatoriškai gydymas buvo pakeistas į olanzapiną 5 mg/d., venlafaxiną 150 mg/d. ir lorazepamą 1 mg/d. Viso gydymo metu pacientė vaistus vartojo nereguliariai, su pertraukomis. Buvo stebimi afektiniai svyravimai su savęs žalojimu.

### Diskusija

Literatūroje daugiausia aprašomi atvejai su viena karbamazepino sukelta nepageidaujama reakcija. Mūsų aprašytu atveju pacientei vienu metu išsivystė dvi retos reakcijos – AHS ir agranulocitozė.

AHS atvejai aprašomi jau labai seniai – pirmoji publikacija pasirodė dar 1950m. Literatūroje nurodoma, jog AHS retai pasitaiko pacientams, vartojantiems antikonvulsantus. Manoma, kad šias reakcijas sukelia organizmo, turinčio genetinį oksidacinio metabolizmo defektą citochrome P-450, reakcija į vaisto toksinius metabolitus [7]. Pacientai, kurie patyrė įtariamą ar patvirtintą AHS, turi vengti visų aromatinių antikonvulsantų ir triciklių antidepresantų dėl galimos sąveikos [1-3,6,9]. Vis tik apie AHS Lietuvoje pranešama nepakankamai [8].

Pagrindinis gyvybei grėsmės nekeliančio AHS gydymas – vaisto, sukėlusio reakciją, nutraukimas ir simptominis gydymas pagal poreikį, pvz., antihistamininiais vaistais. Taip pat gali būti skiriami kortikosteroidai, nors jų efektyvumas esant šiai būklei nėra įrodytas klinikiniais tyrimais [10]. Toks gydymas buvo pritaikytas bei efektyvus ir aptartos pacientės atveju.

Literatūroje aprašoma, kad dažniausiai karbamazepino

sukelta agranulocitozė būna gerybinė dėl laikino kaulų čiulpų slopinimo, be sunkesnių padarinių pacientui, kaip ir mūsų aprašytu atveju [11,12]. Tokiu atveju svarbu laiku nutraukti vaistą ir paskirti adekvatų antimikrobinį gydymą.

Literatūroje aprašytas ne vienas atvejis, kai karbamazepino vartojimas sukelia rimtą hematologinį toksiškumą [13]. Tai labai retos ir sunkios būklės: aplastinė anemija, persistuojanti leukopenija ir izoliuota trombocitopenija šiuo metu literatūroje aprašomos itin retai [14]. Anksčiau vartojant karbamazepiną buvo aprašytas ne vienas fatalinės agranulocitozės atvejis, pacientai mirė nuo sunkių infekcijų dėl laiku nepastebėto jų būklės pokyčio [15]. Šiandien, siekiant išvengti tokių baigčių, rekomenduojamas aktyvus paciento klinikinis ir hematologinis sekimas, kad laiku būtų pastebėti kraujo pokyčiai, kurie gali sukelti sunkias, gyvybei pavojingas būkles. Pastebėjus pakitimus, vaistas nutraukiamas ar pakeičiamas kitu ir suteikiama tinkama antimikrobinė terapija ir hemopoetiniai augimo faktoriai, jei tai tikslinga [16,17].

Aprašyta pacientė 15 metų sirgo psichikos liga. Ši hospitalizacija buvo jau ketvirtas ūminio ligos atkryčio epizodas. Pacientų nenoras bendradarbiauti su gydytoju, atsisakymas vartoti vaistus ir dėl to dažnėjantys ligos atkryčio epizodai yra dažna problema gydant psichiatrinius pacientus [18]. Net iki 50% šizofrenija sergančių pacientų nevirtoja vaistų rutiniškai arba visiškai juos nutraukia savavališkai [19]. Tai dažnina ligos atkryčius ir blogina ligos eigą. Svarbiausios priežastys, dėl kurių pacientai nebendradarbiauja, gydydami savo ligą, yra per menkos žinios apie savo psichikos ligą, jos eigą ir baigtis, informacijos apie vaistus, jų veikimą ir pašalinius efektus trūkumas, taip pat nusistatymas prieš gydymą vaistais ir žinomi vaistų pašaliniai efektai [16]. Skirdamas pacientui daugiau individualaus dėmesio ir atsakęs į visus jam iškilusius klausimus, gydytojas gali paskatinti pacientą bendradarbiauti ir tinkamai laikytis jam paskirto gydymo [6,16,20].

### Išvada

Šiandien dar nėra tobulo antikonvulsanto, nesukeliančio jokių pašalinių poveikių. Karbamazepinas pristatomas kaip vienas iš vaistų, kurio nauda smarkiai viršija žalą daugumai pacientų. Kiekvienu atveju reikia individualiai įvertinti ir aptarti paciento riziką su juo pačiu ir leisti jam pasirinkti. Visą vaisto vartojimo laikotarpį labai svarbu sekti pacientą, jo būklės pokyčius. Nors vaistų sukeltos nepageidaujamos reakcijos pasitaiko retai, klinikinėje praktikoje specialistams svarbu pagalvoti ir prisiminti gana retų, bet galimai gyvybei pavojingų nepageidaujamų reakcijų galimybę. Atidžiai ir tinkamai įvertinus karbamazepino sukeltas nepageidaujamas reakcijas ir duodamą naudą, galima rasti tinkamą sprendimą kiekvienam pacientui.

### Literatūra

1. Brown SC, Dauterive RL. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome secondary to carbamazepine. *Baylor University Medical Center Proceedings* 2017; 30 (1):94-96.  
<https://doi.org/10.1080/08998280.2017.11929545>
2. Schweitzer I. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a rare and serious complication. *Med J Aust* 2011; 194 (11): 609-610.
3. Shivamurthy S, Manchukonda R. Carbamazepine induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2015;4(5):1037-1039.  
<https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20150891>
4. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Karbamazepinas. Preparato charakteristikų santrauka, 2014.
5. Garbe E. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Expert Opinion on Drug Safety* 2007; 6(3):323-335.  
<https://doi.org/10.1517/14740338.6.3.323>
6. Šiurkutė A. Klinikinės psichofarmakoterapijos pagrindai, moko-moji knyga; Vilniaus universiteto leidykla, 2018.
7. Knowles S R, Shapiro L E, Shear N H. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999 Dec; 21(6):489-501.  
<https://doi.org/10.2165/00002018-199921060-00005>
8. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. 2018 metų gautų pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą ataskaita.
9. Knowles S R, Dewhurst N, Shear N H. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2012 Sep; 11(5):767-778.  
<https://doi.org/10.1517/14740338.2012.705828>
10. Brown S C, Dauterive R L. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome secondary to carbamazepine. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2017 Jan; 30(1): 94-96.  
<https://doi.org/10.1080/08998280.2017.11929545>
11. Pellock J M. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia* 1987; 28(3): 64-70.  
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1987.tb05780.x>
12. Karim S, Lippmann S. Psychotropic medications and leukopenia. *Current Drug Targets* 2006; 9(7): 1191-1194.  
<https://doi.org/10.2174/138945006778226642>
13. Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurological Sciences* 2014; 35 (7): 983-993.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-014-1701-0>
14. Hart R J, Easton D. Carbamazepine and hematological monitoring. *Annals of Neurology* 1982; 11(3): 309-312.  
<https://doi.org/10.1002/ana.410110312>
15. Luchins D J. Fatal agranulocytosis in a chronic schizophrenic patient treated with carbamazepine. *The American Journal of Psychiatry* 1984; 141 (5): 687-688.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.141.5.687>
16. Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced

- agranulocytosis: Possible mechanisms and management. *The American Journal of Hematology* 2009; 84(7): 428-434.  
<https://doi.org/10.1002/ajh.21433>
17. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146(9):657-665.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009>
18. Velligan D I, Sajatovic M, Hatch A. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 449-468.  
<https://doi.org/10.2147/PPA.S124658>
19. Lacro J P, Dunn L B, Dolder C R. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(10):892-909.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.v63n1007>
20. Dembinskas A. *Psichiatrija*, 2003; 97-101.  
[https://doi.org/10.1016/S0026-0576\(03\)80440-3](https://doi.org/10.1016/S0026-0576(03)80440-3)

**A CASE REPORT: CARBAMAZEPINE INDUCED  
ANTICONVULSANT HYPERSENSITIVITY  
SYNDROME AND AGRANULOCYTOSIS**

**J.Kučinskaitė, E.Dlugauskas, S.Lesinskienė**

Key words: carbamazepine, agranulocytosis, anticonvulsant hypersensitivity syndrome, adverse drug reaction

**Summary**

We described a case of a 40 years old woman with schizo-affective disorder (depressive type) treated with carbamazepine, who showed two drug adverse reactions: agranulocytosis and anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Clinical manifestation of these two cooccurring adverse reactions were febrile neutropenia, itching maculopapular rash and elevated liver enzymes. When carbamazepine was stopped, the symptoms disappeared, with recurrence of symptoms after carbamazepine was prescribed again. After complete discontinuation of carbamazepine and appropriate symptomatic treatment, the patient's condition improved and symptoms resolved. Although carbamazepine induced adverse reactions occur infrequently, it is important for medical professionals to consider the possibility of these reactions when prescribing carbamazepine in clinical practice.

Correspondence to: [justina.kuc1@gmail.com](mailto:justina.kuc1@gmail.com)

Gauta 2019-04-04