

## عوارض پوستی داروهای ضد تشنج

**زمینه و هدف:** عوارض پوستی داروهای ضد تشنج شایع بوده و علتی برای قطع مصرف دارو می‌باشد. این عوارض طیفی از بثورات پوستی ماکولوپاپولر تا سندرم استیونس - جانسون و نکروز سمی اپیدرمال می‌باشد. در بین داروهای رایج ضد تشنج ترکیبات آروماتیک مثل فنی‌توین، فنوباربیتال و کاربامازپین شیوع بالاتری از بروز عوارض پوستی را دارند که گاهی اوقات منجر به بستری شدن بیماران می‌گردد. داروهای جدیدتر مثل لاموترژین نیز می‌تواند عوارض پوستی ایجاد کند.

**روش اجرا:** پرونده‌ی تمام بیمارانی که با تشخیص عوارض پوستی داروهای ضد تشنج در طی ۸ سال در بیمارستان‌های تابع دانشگاه آزاد اسلامی و رسول اکرم (ص) بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** شایع‌ترین دارویی که در این تحقیق عوارض پوستی نشان داده بود، فنی‌توین (۳۲٪) و کمترین عارضه پوستی مربوط به لاموترژین (۳٪) بود.

**نتیجه‌گیری:** داروهای ضد تشنج یکی از علل شایع بروز عوارض دارویی می‌باشد که گاهی اوقات تهدیدکننده‌ی حیات بوده و نیازمند بستری و اقدامات درمانی مناسب می‌باشد.

**کلیدواژه‌ها:** عوارض پوستی، داروهای ضد تشنج، عوارض دارویی

دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۱۰/۸۹ پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۱۱/۲۷

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۳۹۰، دوره‌ی ۲ (۱): ۳۴-۳۰

دکتر بهاره ملک‌افزلی<sup>۱</sup>

دکتر فرانک نجیبی<sup>۲</sup>

۱. گروه پوست، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد

علوم پزشکی، تهران، ایران

۲. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی،

تهران، ایران

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر بهاره ملک‌افزلی

تهران، میدان امام حسین، ابتدای خیابان

دماوند، بیمارستان بوعلی، پست الکترونیک:

bmalekafzali@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

## مقدمه

در بین داروهای ضد تشنج ترکیبات آروماتیک مثل فنی‌توین، فنوباربیتال و کاربامازپین بیش از سایر داروها باعث بروز علایم پوستی می‌شوند که گاهی اوقات منجر به بستری شدن در بیمارستان می‌گردد<sup>۱-۴</sup>. داروهای جدیدتر مثل لاموترژین نیز می‌تواند باعث عوارض پوستی شود<sup>۵</sup>.

پاتوژنز این عوارض پوستی به نظر چندعلتی می‌آید و در خیلی از بیماران به علت نظریه هاپتون ناشی از حساسیت دارویی است که هر دو مکانیسم ایمنولوژیک و متابولیک را شامل می‌شود. یک عدم تعادل بین اثرات متابولیک مفید دارو و سم‌زدایی آن ممکن است سبب تجمع متابولیت‌های فعال دارو شود که به صورت غیرقابل برگشت به پروتئین‌های آندوژن می‌تواند متصل شود<sup>۶</sup>.

یکی از شایع‌ترین مشکلات موجود در حیطة طب بالینی، واکنش‌های ناخواسته‌ی دارویی و عوارض ناشی از آن می‌باشد.

از نظر سازمان بهداشت جهانی واکنش ناخواسته دارویی (Adverse Drug Reaction [ADR])، هر نوع اثر زیان‌بخش، ناخواسته و نامطلوب که در دوز مصرفی دارو برای پیشگیری، تشخیص یا درمان ایجاد می‌شود، تعریف می‌گردد<sup>۱</sup>.

عوامل خاصی خطر ایجاد واکنش‌های دارویی را در افراد بالا می‌برد. این عوامل عبارت‌اند از سن، جنس، تعداد داروهای که توسط بیمار هم‌زمان مصرف می‌شود و زمینه‌ی قبلی بیماری‌هایی مثل نقص ایمنی<sup>۱</sup>.

از نظر سنی این بیماران در طیف سنی ۷۰-۱۶ سال و با میانگین ۴۳ سال بودند.

شروع علائم پوستی در تمامی بیماران با ظهور بثورات ماکولوپاپولر بود. اریترودرمی در ۲۷ بیمار و سندرم استیونس - جانسون در ۲۲ بیمار بروز کرده بود. ۱۵ بیمار نکروز سمی اپیدرمال، ۸ بیمار فقط بثورات ماکولوپاپولر و ۴ بیمار ضایعات ماکولوپاپولر همراه با کهیر داشتند.

از بین این بیماران، ۴۴ نفر (۵۸٪) به‌علت تشنج، ۲۰ نفر (۲۶٪) جهت پیشگیری از تشنج، ۸ بیمار (۱۱٪) به‌علت مانیا و ۴ نفر (۵٪) به‌علت افسردگی تحت درمان با حداقل یکی از داروهای ضد تشنج بودند.

شایع‌ترین دارویی که باعث واکنش پوستی شده بود، فنی‌توین بود. ۳۲٪ از بیماران از فنی‌توین به تنهایی، ۲۴٪ از بیماران از فنوباربیتال، ۱۸٪ از کاربامازپین، ۱۳٪ از فنوباربیتال و فنی‌توین توأم، ۱۰٪ از فنی‌توین و کاربامازپین توأم و ۳٪ از لاموترژین استفاده می‌کردند.

کوتاه‌ترین زمان بروز عوارض پوستی نسبت به شروع دارو ۱۰ روز و طولانی‌ترین زمان ۵ سال بود. متوسط زمان بروز عوارض دارویی ۷۴ روز بعد از شروع مصرف دارو بود ولی بیشترین فراوانی (۴۸٪ کل بیماران) مربوط به بیمارانی بود که بروز واکنش آنها دو هفته تا یک ماه بعد از شروع رخ داده بود.

در ۸۹٪ (۶۸ نفر) از بیماران تب، شایع‌ترین یافته‌ی بالینی گزارش شده بود. در ۸۴٪ بیماران لکوسیتوز وجود داشت که ۳۱٪ از آنها ائوزینوفیلی داشتند.

آنالیز ادراری در ۵۴٪ بیماران مختل بود که شایع‌ترین یافته‌ها هم‌اچوری، پیوری و پروتئینوری بود.

اختلال در آزمایش‌های کبدی در ۳۶ بیمار مشاهده شد که در این میان ۳۴ نفر افزایش آنزیم‌های کبدی (SGPT و SGOT)، ۱۴ بیمار افزایش

با توجه به شیوع نسبتاً بالای عوارض پوستی این داروها، این پژوهش روی بیمارانی که به‌علت عوارض پوستی ناشی از داروهای ضد تشنج در بخش پوست بیمارستان‌های تابعه‌ی دانشگاه آزاد اسلامی تهران و رسول اکرم<sup>(ص)</sup> طی هشت سال بستری شده بودند، صورت پذیرفت.

## روش اجرا

در این تحقیق مقطعی گذشته‌نگر، پرونده‌ی تمام بیمارانی که با تشخیص عوارض پوستی ناشی از مصرف دارو (drug eruption)، حساسیت پوستی ناشی از مصرف دارو (hypersensitivity drug eruption) یا عناوین مشابه در مراکز ذکر شده در طی سال ۱۳۷۹ تا پایان سال ۱۳۸۶ بستری شده بودند، استخراج شد. تشخیص بر اساس علائم بالینی و مشاهدات مورفولوژیک ضایعات توسط متخصص پوست و در مواردی به‌وسیله‌ی بیوپسی پوستی صورت گرفته بود. سپس از بین آنها، بیمارانی که به‌علت واکنش دارویی نسبت به داروهای ضد تشنج دچار عوارض پوستی شده بودند انتخاب شده و مورد مطالعه قرار گرفتند.

اطلاعات جمع‌آوری‌شده شامل سن، جنس، بیماری زمینه‌ای، داروهای مصرفی هم‌زمان، زمان ایجاد واکنش پوستی بعد از شروع دارو، علائم بالینی همراه، تغییرات آزمایشگاهی و نوع واکنش پوستی مورد بررسی قرار گرفت.

برای توصیف داده‌ها از شاخص‌های آمار توصیفی محاسبه‌شده با نسخه‌ی ۱۱/۵ نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) استفاده شد.

## یافته‌ها

تعداد کل بیمارانی که به‌علت واکنش‌های پوستی ناشی از عوارض داروهای ضد تشنج در طی مدت ذکر شده در بیمارستان‌های مورد مطالعه بستری شده بودند، ۷۶ نفر شامل ۴۴ نفر مؤنث و ۳۲ نفر مذکر بود.

فنی توپین، فنوباربیتال و کاربامازپین بالاترین میزان بروز عوارض پوستی را داشته‌اند.<sup>۱</sup>

بثورات ماکولوپاپولر شایع‌ترین عارضه پوستی در این تحقیق بود که با مشاهدات منصور و همکارانش نیز مطابقت داشت.<sup>۲</sup>

تصور می‌شود علت بروز علائم آزمایشگاهی و درگیری اعضای مختلف، تفاوت در بیان آنزیم‌های مسئول در سم‌زدایی داروها یا متابولیت‌های آنها، راه‌های مختلف متابولیسم یا واکنش ایمونولوژیک باشد.<sup>۱۱</sup>

مطالعات مختلف نشان داده است هپاتیت علت نارسایی کبد در بیمارانی است که دچار عوارض دارویی ناشی از داروهای ضد تشنج می‌شوند و شایع‌ترین علت مرگ در این افراد است. به‌طور کلی وقتی کبد درگیر می‌شود، مرگ‌ومیر ۴۰-۱۸٪ است.<sup>۱۲</sup> در این مطالعه، ۴۸٪ از بیماران اختلال در آنزیم‌های کبدی را نشان دادند ولی تمام آنها بدون عارضه‌ای بهبود یافتند.

مهم‌ترین اقدام اولیه درمانی در کنترل عوارض پوستی ناشی از داروهای ضد تشنج شناخت و قطع داروی مسئول می‌باشد و بهترین جایگزین والپرویک اسید می‌باشد.<sup>۱۳</sup>

در نهایت می‌توان گفت عوارض پوستی ناشی از داروهای ضد تشنج یکی از مشکلات شایع پزشکی می‌باشد که معمولاً با علائم غیرپوستی و آزمایشگاهی همراهی دارد (سندرم افزایش حساسیت دارویی) که گاهی نیازمند اقدامات درمانی جدی می‌باشد.

بیلی‌روبین و ۱۶ بیمار افزایش آلکالن فسفاتاز را نشان دادند.

اختلالات الکترولیتی در ۳۰ بیمار گزارش شده بود که در این میان ۱۲ نفر افزایش اوره و کراتینین، ۵ نفر هایپرکالمی، ۹ نفر هایپوناترمی و ۶ نفر هایپوناترمی داشتند.

## بحث

با توجه به اطلاعات به‌دست آمده از این پژوهش زنان بیش از مردان دچار عوارض پوستی ناشی از مصرف داروهای ضد تشنج شده بودند که با آمار به‌دست آمده از سایر مقالات مطابقت دارد.<sup>۱</sup>

یک توضیح احتمالی این است که هورمون‌های جنسی روی T-cellها، تولید آنتی‌بادی‌های خاص و مدیاتورهای التهابی اثر می‌گذارد.<sup>۸</sup>

به‌طور کلی هورمون‌های جنسی زنانه باعث افزایش پاسخ ایمنی در موارد فیزیولوژیک و پاتولوژیک می‌شود. در حالی که آندروژن‌ها پاسخ‌های التهابی را حتی بیش از گلوکوکورتیکوئیدهای آندوژن کاهش می‌دهند.<sup>۹</sup>

اکثریت بیمارانی که دچار عوارض پوستی شده بودند به‌علت تشنج از داروهای ضد تشنج استفاده می‌کردند. فنی توپین، شایع‌ترین دارویی بود که در این بررسی سبب ایجاد عوارض پوستی شده بود و لاموتریژین کمتر از سایر داروها باعث ایجاد عوارض دارویی شده بود.

در مطالعات قبلی نیز ضد تشنج‌های آروماتیک مثل

## References

1. Alvestad S, Lydersen S, Bradtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia* 2007; 48: 1360-5.
2. Mansur AT, Pekcan Yasar S, Goktay F. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Clinical and laboratory features. *Int J Dermatol* 2008; 47: 1184-9.
3. Galinda PA, Barja J, Gomez E, et al. Anticonvulsant hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12: 299-304.

4. Iorio ML, Marrtti U, Colcera S, et al. Use and safety profile of antileptic drugs in Italy. *Eur J Clin Phrmacol* 2007; 63: 409-15.
5. Talia H, Alla P, Fournier B, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Rev Neural (Paris)* 2009; 165: 821-7.
6. Gaeta F, Alanzi C, Valluzzi RL, et al. Hypersensitivity to Lamotrigine and nonaromatic anticonvulsant drugs: a review. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2874-82.
7. Hirsch LJ, Arif H, Naham EA, et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antileptic drug use. *Neurology* 2008; 71: 1527-34.
8. Leeder JS. Mechanisms of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antileptic drugs. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl 7): S8-16.
9. Grassman CJ. Regulation of the immune system by sex steroids. *Endocr Rev* 1984; 5: 435-55.
10. Da Silva JA. Sex hormones and glucocorticoid: interactions with the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 199; 876: 102-17.
11. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: in vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82:1826-32.
12. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2285-90.
13. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21: 489-501.
14. Bhargava P. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome study of 60 cases. *Indian J Dermatol Veneral Leprol* 2001; 67: 317-9.

## Cutaneous reactions of anticonvulsant drugs

Bahareh Malekafzali, MD<sup>1</sup>  
 Franak Najibi, MD<sup>2</sup>

1. Department of Dermatology, Tehran Medical Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Tehran Medical Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

**Background and Aim:** Cutaneous drug reaction is a common side effect of antiepileptic drugs and a frequent cause of treatment discontinuation. These reactions ranges can be a mild maculopapular rash to Stevens-Johnson Syndrom and toxic epidermal necrolysis. Among the traditional anticonvulsant drugs the aromatic compounds Phenytoin, Phenobarbital and Carbamazepin have been associated with relatively higher incidences of cutaneous reactions which can hospitalized the patient. Some of the newer drugs also can induce this problem, especially lamotrigine.

**Methods:** All records of patiens who were hospitalized at hospitals related to Islamic Azad as well as Rasol Akram hospital with a diagnosis of cutaneous drug reaction to anticonvulsant therapy in 8 years period were reviewed.

**Results:** The most common culprit was phenytoin (32%) and the least common drug was lamotrigin (3%).

**Conclusion:** Cutaneous reaction to anticonvulsant drugs is common and sometimes may be life threatening which needs serious treatment options.

**Keywords:** cutaneous reaction, drug eruption, anticonvulsant, side effect

Received: Jan 4, 2011      Accepted: Feb 16, 2011

Dermatology and Cosmetic 2011; 2 (1): 30-34

**Corresponding Author:**  
 Bahareh Malekafzali, MD

Boali Hospital, Damavand Ave., Tehran,  
 Iran.  
 Email: Bmalekafzali@yahoo.com

**Conflict of interest:** None to declare