

Tomasz GAWLIKOWSKI
Piotr HYDZIK

Hepatotoksyczność karbamazepiny – opis przypadku

Oddział (Kliniczny) Toksykologii
i Chorób Środowiskowych
WSS im. L. Rydygiera w Krakowie
Ordynator Oddziału:
Prof. dr hab. n. med. Janusz Pach

Dodatkowe słowa kluczowe:
karbamazepina
hepatotoksyczność

Additional key words:
carbamazepine
hepatotoxicity

Opisano przypadek 16 letniego mężczyzny, chorującego na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, który przez 3 lata był leczony karbamazepiną. Wystąpiła żółtaczką oraz biochemiczne cechy uszkodzenia wątroby. Maksymalne stężenie bilirubiny całkowitej wynosiło 445 $\mu\text{mol/L}$, obserwowano wzrost aktywności zarówno enzymów indykatorowych, jak i obturacyjnych (AspAT 648 U/l, AlAT 1497 U/l, PA 312 U/l, GGTP 85 U/l), stężenie amoniaku we krwi 60,9 $\mu\text{mol/l}$, maksymalna wartość INR wyniosła 1,59. Poprawę uzyskano po odstawieniu karbamazepiny.

Wstęp

Karbamazepina jest lekiem o strukturze chemicznej podobnej do imipraminy. Od lat sześćdziesiątych stosowana jest w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego, a od lat siedemdziesiątych w leczeniu padaczki. Inne wskazania to choroba dwubiegunowa, neuralgia po infekcjach herpesowych oraz terapia bólów fantomowych. Zakres stężeń terapeutycznych we krwi wynosi od 4-12 mg/l . Szczytowe stężenie po przyjęciu doustnym jest osiągane w różnym czasie, od 6 do 24 godzin, a przy terapii z użyciem preparatów o powolnym uwalnianiu może to nastąpić po 4 dniach stosowania. Objętość dystrybucji wynosi 1-2 l/kg. W 75-80% wiązana jest z białkami, 2-3% w formie niezmięnionej jest wydalane z moczem. Hepatotoksyczność karbamazepiny jest znana [2,3,5], choć jej mechanizmy niejasne. Ubóstwo polskiej literatury w tym zakresie skłoniło nas do opisanie powyższego przypadku, zwłaszcza, że w codziennej praktyce klinicznej głównie zajmujemy się leczeniem ostrych zatruc, a więc efektami zależnymi od dawki. Toksyczne uszkodzenie wątroby wywołane karbamazepiną ma charakter idiosynkrazji. Częściej występuje u dorosłych, a przypadki śmiertelne dotyczą głównie dzieci [1].

Opis przypadku

16-letni mężczyzna, od 9 lat leczony z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu B, został skierowany do Oddziału Toksykologii WSS im. L. Rydygiera, z powodu narastającej żółtaczki i biochemicznych cech ostrego uszkodzenia wątroby. Karbamazepina, którą chory stosował przez 3 lata z powodu padaczki, ściśle przestrzegając zaleconego przez neurologa dawkowania (400-600mg/dobę), wydawała się najbardziej prawdopodobną przyczyną pogorszenia stanu chorego. Pacjent 2 miesiące wcześniej był hospitalizowany w oddziale pediatrycznym z powodu zatrucia karbamazepiną. Obserwowano typowe objawy, a oznaczone stężenie karba-

An acute liver damage with jaundice and biochemical abnormalities developed in 16-year-old adolescent, affected by chronic hepatitis B, after 3 years of carbamazepine therapy. The maximum bilirubin concentration in the blood was 445 $\mu\text{mol/L}$ and the highest activity of AST, ALT, PA, GTP were noted, 648 U/L, 1497 U/L, 312 U/L, 85 U/L respectively. INR was 1.59. The blood ammonia level was elevated to 60.9 $\mu\text{mol/L}$. The carbamazepine treatment was stopped and laboratory parameters improved.

mazepiny we krwi wynosiło 19,96 mg/l . Szacowana ciężkość zatrucia, zgodnie z kryteriami Poisoning Severity Score (PSS), pozwoliła na rozpoznanie zatrucia lekkiego stopnia. Mimo tego incydentu nie doszło do uszkodzenia wątroby. Przed przyjęciem do Oddziału Toksykologii chory był leczony w oddziale dziecięcym przez 5 dni, gdzie obserwowano narastanie bilirubinemii do stężenia 445 $\mu\text{mol/L}$. W chwili przyjęcia do Oddziału Toksykologii pacjent był przytomny, spokojny, prawidłowo zorientowany. Skarżył się na osłabienie. W badaniu przedmiotowym, poza zażółceniem powłok, zwracała uwagę rumieniowo-grudkowa wysypka na skórze klatki piersiowej i twarzy. Wątroba była niepowiększona. Ciśnienie tętnicze wynosiło 120/60 mmHg, akcja serca 60/min, liczba oddechów 13/min. Wybrane parametry laboratoryjne przedstawiały się następująco: bilirubina całkowita - 355,5 $\mu\text{mol/L}$, AspAT - 648 U/l, AlAT - 1497 U/l, PA - 312 U/l, GGTP - 85 U/l, albuminy - 30 g/l, wskaźnik protrombiny 62,8%, INR = 1,59, czas protrombinowy (PT) wydłużony do 20,1 s, amoniak oznaczony we krwi żyłnej - 60,9 $\mu\text{mol/L}$. Wstrzymano stosowanie karbamazepiny. W leczeniu poza dietą wątrobową i leczeniem objawowym podawano ornitynę dożylnie (preparat Hepa-Merz 20 mg/dobę), lactulozę, neomycynę. W ciągu dalszej obserwacji obserwowano przejściowy nieznaczny wzrost hiperbilirubinemii, a następnie sukcesywne obniżanie się jej stężenia, osiągając wartość 152 $\mu\text{mol/l}$ przy wypisie. Uzyskano również obniżenie się aktywności transaminaz i enzymów obturacyjnych, normalizację wskaźnika protrombiny i czasu protrombinowego. Stosowano jedynie leczenie zachowawcze. W stanie ogólnym dobrym pacjent został wypisany z oddziału po dwu tygodniowej hospitalizacji.

Dyskusja

Biorąc pod uwagę całokształt obrazu klinicznego i dane uzyskane z wywiadu ustalono, że najbardziej prawdopodobną przyczyną uszkodzenia wątroby było przewlekłe stosowanie karbamazepiny. Lek ten jest metabolizowany w wątrobie (układ mikrosomalny) i prowadzi do indukcji CYP 3A4. Indukcja ta jest odpowiedzialna za skrócenia okresu półtrwania karbamazepiny, który u osób stosujących lek przewlekłe (ponad 4

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Tomasz Gawlikowski
Oddział (Kliniczny) Toksykologii
i Chorób Środowiskowych
WSS im. L. Rydygiera
32-826 Kraków, Os. Złotej Jesieni 1
e-mail: togawlik@mp.pl

tygodnie) wynosi 10-20 godzin, podczas gdy na początku kuracji czas ten waha się w granicach 31-35 godzin. Przemiany karbamazepiny w ustroju prowadzą do powstania około 30 metabolitów, z których głównym jest aktywna farmakologicznie 10,11-epoksykarmamazepina. Karbamazepina indukuje metabolizm szeregu innych leków (fenytoina, klonazepam, prymidon, kwas walproinowy). Inhibitory wątrobowych enzymów mikrosomalnych, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, cymetydyna czy propoksyfen, podwyższają stężenie karbamazepiny we krwi. Na podstawie uzyskanych z wywiadu danych ustalono, że pacjent nie stosował na przestrzeni ostatnich tygodni leków, które mogłyby jej metabolizm zmienić. Hepatotoksyczność karbamazepiny nie zależy od dawki, i jak się wydaje, może wystąpić na każdym etapie kuracji. O ile dobrze poznane są mechanizmy oddziaływania na organizm człowieka stężeń toksycznych karbamazepiny (hamowanie czynności receptorów muskarynowych i nikotynowych, wpływ na receptory adenozynowe, upośledzenie czynności kanałów sodowych), o tyle niejasny jest sposób toksycznego oddziaływania na wątrobę terapeutycznych stężeń tego leku. Podnosi się rolę toksycznego wpływu metabolitów karbamazepiny, których kumulacja w hepatocytach prowadzić miałyby do uszkodzenia wątroby. Postuluje się, że idiosynkrazia ta może mieć zarówno charakter nadwrażliwości, jak też zależeć od toksycznego oddziaływania metabolitów karbamazepiny [1]. Uszkodzenie błony komórkowej hepatocyta można również wiązać z powstawaniem wolnych rodników [4]. W stanach niedokrwienia tkanek i reperfuzji dochodzi do wytwarzania ich znacznych ilości. Tłumaczyłoby to niekorzystny wpływ niedoborów glutationu, co również było postulowane [1]. Wydaje się, że czynnikiem obciążającym w wypadku opisanego chorego był przewlekły proces zapalany o etiologii wirusowej, którego obecność potwierdzono już wcześniej. Nie można więc wykluczyć jego wpływu na metabolizm karbamazepiny czy generowanie wolnych rodników. Przy obecnym stanie wiedzy należy stwierdzić, że nie potrafimy w pełni przewidzieć ryzyka wystąpienia tok-

sycznego uszkodzenia wątroby w trakcie terapii karbamazepiną, w tym u osób z aktywnym procesem zapalnym wątroby. Większy odsetek przypadków śmiertelnych wśród dzieci, zwłaszcza gdy stosuje się poza karbamazepiną inne leki przeciwdrgawkowe [1], nakazuje racjonalne jej stosowanie w tej grupie pacjentów.

Piśmiennictwo

1. **Kalapos M.P.**: Carbamazepine-provoked hepatotoxicity and possible aetiopathological role of glutathione in the events. Retrospective review of old data and call for new investigation. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 2002, 21, 123.
2. **Morales-Diaz M., Pinilla-Roa E., Ruiz I.**: Suspected carbamazepine-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy* 1999, 19, 252.
3. **Nari G.**: Carbamazepine-induced hepatitis. A case report. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 1999, 29, 277.
4. **Skopp G., Schmitt H.P., Pedal I.**: Fulminant liver failure in a patient on carbamazepine and levetiracetam treatment associated with status epilepticus. *Arch. Kriminol.* 2006, 217, 161.
5. **Wadhawan M., Tyagi P., Malhorta V. et al.**: Reversible cholestatic hepatitis due to carbamazepine in an adolescent. *Indian J. Gastroenterol.* 2005, 24, 172.