

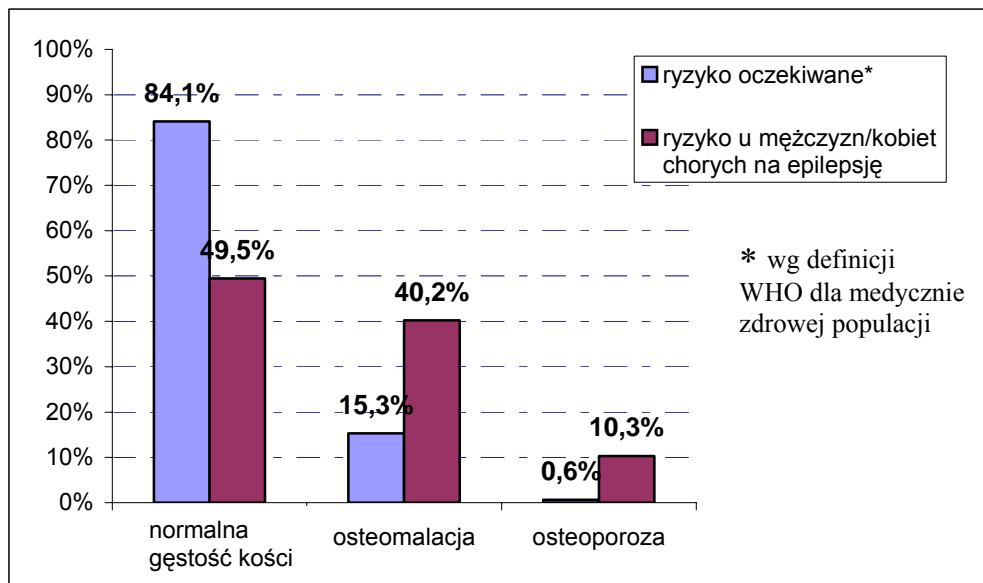
Leki przeciwpadaczkowe a złamania

Dość dawno zauważono częstsze przypadki złamań u kobiet z epilepsją (ok. 2-3 razy częstsze niż u porównywalnej zdrowej populacji). Na początku tłumaczono ten fakt częstszymi urazami czy możliwością upadku związanymi z samą chorobą. Ostatnie badania jednak wskazują na drugi, równie ważny powód- działanie niektórych leków przeciwpadaczkowych (LPP) okazuje się mieć związek ze zwiększeniem ryzyka chorób układu kostnego takich jak osteoporoza (zmniejszenie gęstości kości i przebudowa ich architektury tzw. zrzeszotowanie kości) czy osteomalacja (rozmiękczenie kości wskutek ubytków mineralnych). I co ciekawe- dochodzi do takich procesów nie tylko u kobiet.

Badanie na bliźniakach

Badania prowadzone na Uniwersytecie w Melbourne (Australia) pod kierunkiem prof. Terence'a O'Briena i prof. Johna Warka ostatecznie przekonały środowisko naukowe o istnieniu zależności leczenie padaczki-osteoporoza. Badanie przeprowadzono obserwując bliźnięta bądź rodzeństwo w podobnym wieku i tej samej płci (żeńskej), z których jedno przyjmowało długotrwale LPP. Pozwoliło to na wyeliminowanie takich czynników jak predyspozycje genetyczne do rozwoju osteoporozy, czy też wpływ żywienia, wieku lub środowiska. Wyniki wskazują na znaczący wzrost ryzyka wspomnianych schorzeń kości u ludzi przyjmujących LPP, tym większy im dłużej te leki były przez nich przyjmowane. Są to pierwsze porównawcze badania tego typu na świecie i będą nadal prowadzone z większą grupą pacjentów, również mężczyzn przy współpracy Australijskiego Towarzystwa Bliźniąt (Australian Twin Registry)

Średni wzrost ryzyka w populacji chorych na epilepsję względem ludzi zdrowych ilustruje poniższy wykres:



Pack et al. *Epilepsy & Behavior* 2003;4:169-174

Czyli nie tylko kobiety?

Kobiety po menopauzie są szczególnie narażone na niekorzystne zmiany w obrębie kości, co ma swoje uzasadnienie w zmienionej gospodarce hormonalnej. Kobiety cierpiące na padaczkę nie są tutaj wyjątkiem. Ich sytuacja jest jednak tym gorsza, że nie zawsze jest u nich możliwa hormonalna terapia zastępcza (estrogen może prowokować wystąpienie niektórych typów napadów padaczkowych). Nie należy również zapominać, że często epilepsja zaczyna się w bardzo młodym wieku (pierwszy szczyt zachorowalności przypada na wiek ok. 13-18 lat) w związku z tym początek choroby i przyjmowania leków ma miejsce jeszcze przed całkowitym zakończeniem kostnienia. Ma to niebanalny wpływ na przyszły stan kości i możliwość zachorowania w późniejszym wieku gdyż zły stan kości u młodego człowieka ma na ogół przełożenie na jeszcze gorszy w wieku podeszłym. Jednym słowem kobiety cierpiące na epilepsję ok. 40-50 roku życia powinny być szczególnie wyczulone na prewencję osteoporozy. Jednakże dr Robert Bonwetsch (Department of Neurology at the Medical College of Pennsylvania Hahnemann University in Philadelphia) już w 2002 roku na dorocznym kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Epilepsji (American Epilepsy Society) donosił o istotnym z punktu widzenia klinicznego zagrożeniu rozwojem tego schorzenia również u mężczyzn-epileptyków. Dr Bonwetsch wraz ze swoją współpracowniczką dr Jacobson przeanalizowali dane zebrane od 50 chorych na padaczkę dorosłych mężczyzn. Przeanalizowali je pod kątem czynników ryzyka rozwoju osteoporozy i doszli do wniosku, że większość z pacjentów nie miała szansy (głównie ze względu na ograniczenia jakie niesie choroba np. zakaz pływania) na utrzymanie prawidłowej aktywności fizycznej pozwalającej na normalny rozwój kośćca, ponadto w 74% przypadków choroba dała o sobie znać przed 25 rokiem życia (przed zakończeniem procesu kostnienia- przez co proces ten, jak już wspomniano, mógł być zaburzony działaniem leków przeciwpadaczkowych). Z 5 losowo wybranych z tej grupy pacjentów, poddanych badaniu gęstości kości aż trzech miało symptomy osteomalacji/osteoporozy (byli oni w wieku 32, 47 i 52 lat). Ponadto niezależnie prowadzone brytyjskie badania wskazują, że ryzyko złamań jest ok.2 razy wyższe zarówno u mężczyzn jak i kobiet z epilepsją względem osób zdrowych tej samej płci i wieku (osobne porównanie obu płci wskazuje na podobny wzrost zagrożenia dla każdej z nich). Dane te wskazują na potrzebę nie tylko dalszych badań w tym kierunku (jak te z udziałem bliźniąt), ale przede wszystkim na objęcie prewencją osteoporozy również mężczyzn cierpiących na epilepsję, zwłaszcza gdy są oni leczeni długotrwale. Badacze z Uniwersytetu w Londynie stwierdzili również szczególne powiązanie osteoporozy/osteomalacji z lekami starego typu jak okskarbazepina, karbamazepina, fenytoina, barbiturany i walproinian. Wszystkie te leki (oprócz barbituranów używanych już praktycznie w stanach ostrych) są stosowne przewlekle przez ok. 60-80% wszystkich pacjentów leczonych na padaczkę. Po 5 latach ich stałego zażywania pacjent powinien być kierowany na okresowe badania stanu kości. Niektórzy wskazują też na potrzebę obowiązkowej suplementacji wapniem lub wit. D u takich pacjentów (niemniej jednak w tej chwili nie ma konkretnych procedur terapeutycznych i każdy przypadek należy rozważyć indywidualnie). Na chwilę obecną nie ma też wystarczających danych na temat związku działania LPP tzw. nowej generacji (np.:

lamotryginy, gabapentyny, zonisamidu) ze stanem kości- należy zatem, mimo braku doniesień o zwiększonym ryzyku, zachować czujność również przy ich stosowaniu.

Jaki mechanizm?

Jest co najmniej kilka teorii na temat mechanizmu warunkującego rozwój schorzeń układu kostnego pod wpływem LPP. Najbardziej udokumentowana jest teoria zwiększonego metabolizmu witaminy D wskutek indukcji cytochromu P 450 przez te leki. Powstają wtedy nieaktywne polarne metabolity witaminy D, które nie wpływają na wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym (aktywna forma wit. D czyli 25-hydroksycholekalcyferol jest niezbędna do wchłaniania tego pierwiastka). Całość tych procesów skutkuje hipokalcemią i wzrostem uwalniania parathormonu wzmagającego mobilizację wapnia m.in. z kości do krwi. Postępujące odwapnienie kości jest zaś początkiem osteoporozy. Potwierdza to fakt, że istotne zagrożenie tą chorobą stwierdzono, również we wspomnianym badaniu z udziałem bliźniąt, u osób przyjmujących właśnie leki indukujące enzymy wątrobowe (okskarbazepina, karbamazepina, fenytoina). Teoria ta wskazywałaby na potencjalną szkodliwość również leków nowej generacji (jak już wspomniano niedostatecznie zbadanych w tym kierunku) indukujących enzymy wątrobowe (np.:topiramata). Teoria ta jednocześnie nie tłumaczy w żaden sposób zmniejszenia gęstości kości u pacjentów przyjmujących walproinian (które są przecież inhibitorami cyt. P 450). Poza tym nie we wszystkich wypadkach udokumentowano zmniejszony poziom aktywnej postaci witaminy D we krwi. Badacze tłumaczą taki stan rzeczy zmniejszeniem przez LPP absorpcji wapnia w jelicie (możliwym zwłaszcza w wypadku fenytoiny) lub też ich bezpośrednim wpływem na uwalnianie hormonów regulujących gospodarkę wapniową i przebudowę kości (kalcytoninę i wspomniany już parathormon) lub wręcz na zmianę przez leki odpowiedzi komórkowej na te dwie substancje (np.: powstanie tzw. oporności komórek na te hormony analogicznie jak przy niektórych typach cukrzycy na insulinę)

Uświadomić problem

Zarówno osteoporoza jak i osteomalacja mogą stać się przyczyną nie tylko złamań i innych kłopotów w codziennym funkcjonowaniu człowieka (boliące kości, mięśnie, złamania/zmiażdżenia kręgow i w następstwie problemy z kręgosłupem oraz poruszaniem się) ale nawet śmierci pacjenta (częste są przypadki zgonu z powodu zakrzepów przy długotrwałym unieruchomieniu zwłaszcza starszych pacjentów z problemami krążeniowymi wskutek tak charakterystycznego dla zaawansowanej osteoporozy złamania szyjki kości udowej). Należy zatem mieć świadomość istniejącego problemu zwłaszcza, że często skutkuje to właściwą, niekłopotliwą dla pacjenta profilaktyką, zapobiegającą niemal całkowicie takim wypadkom. Niestety badania wskazują, że pacjenci z epilepsją nie są informowani o tym możliwym skutku ubocznym i nie wskazuje się im potrzeby właściwej profilaktyki. Brytyjskie dane dowodzą, że jedynie 15 procentom pacjentów zagrożonych tym potencjalnym efektem ubocznym (przyjmujących wymienione leki długotrwale) uświadomiono istnienie problemu i doradzono profilaktykę lub skierowano na okresowe testy gęstości kości. Rola farmaceuty w zwiększaniu ogólnej wiedzy w tym zakresie może okazać się tu nie do przecenienia.

Mgr farmacji Agnieszka Kozirowska

Bibliografia:

1. Sheth R.D. "Bone health in epilepsy". *Epilepsia*. 2002;43: 1453-1454.
2. Ensrud K. "Older Epilepsy Drugs Promote Bone Loss But Jury Still Out on Newer Treatments" *Neurology*, June, 2004; 62: 2051-2058
3. Pack A.M. "The Association Between Antiepileptic Drugs and Bone Disease" *Epilepsy Curr.* 2003 May; 3(3): 91-95.
4. Scott R. "Bone disease linked to epilepsy drugs – study" *UniNews* , 20 March - 3 April 2006, 15(4) (<http://uninews.unimelb.edu.au/uninewsarchive.php?volume=15&number=4&publication=un>)
5. Cock H.R. "Bone health in epilepsy" (http://www.e-epilepsy.org.uk/pages/articles/show_article.cfm?id=107)