

## Zagadnienie osteomalacji u chorych leczonych z powodu padaczki

*The problem of osteomalacia in patients treated for epilepsy*

JOLANTA NOWAKOWSKA

Z II Kliniki Neurologii Śl. AM w Zabrze

**STRESZCZENIE.** W pracy omówiono rodzaje osteomalacji ze szczególnym uwzględnieniem osteomalacji wywołanej lekami przeciwpadaczkowymi. Przedstawiono obraz kliniczny oraz czynniki ryzyka wpływające na zaburzenia metabolizmu mineralnego i kostnego. Zwrócono uwagę na ważność wczesnej profilaktyki zmian kostnych u chorych długotrwale pobierających leki przeciwdrgawkowe.

**SUMMARY.** The paper presents various types of osteomalacia, with the focus on that being a side effect of anti-epileptic drugs. The clinical pattern and risk factors affecting the mineral and bone metabolism are discussed. The importance of early prevention of bone alterations in patients receiving long-term anti-convulsant medication is emphasized.

**Słowa kluczowe:** osteomalacja / leki przeciwpadaczkowe

**Key words:** osteomalacia / antiepileptic medication

Osteoporoza i osteomalacja stanowią bardzo poważny problem społeczny i zdrowotny we współczesnej cywilizacji. W ostatnich latach obserwuje się bowiem znaczny wzrost liczby złamań kości związanych ze zmianami w utkaniu kostnym. Ze społecznego i ekonomicznego punktu widzenia łączy się to ze znaczną absencją chorobową oraz wysokimi kosztami leczenia.

*Osteoporoza* jest chorobą szkieletu charakteryzującą się utratą masy kostnej, destrukcją mikroarchitektury kości i w konsekwencji zwiększoną jej łamliwość. W osteoporozie utrata tkanki kostnej dotyczy kości prawidłowo zmineralizowanej. Pozostała kość zachowuje nadal prawidłowy stosunek minerałów do nieuwapnionego utkania kostnego [2].

*Osteomalacja* jest wynikiem metabolicznego defektu mineralizacji prawidłowej objętościowo kości. U jej podłoża, w przeciwieństwie do osteoporozy, leżą więc zmiany nie ilościowe, lecz jakościowe tkanki kostnej. Powstanie osteomalacji jest wynikiem niedo-

boru aktywnego metabolitu wit. D (1,25-dwuhydroxycholekalcyferolu) w ustroju. Zaburzenia te prowadzą do powstania nadmiernej ilości miękkiej, niezmineralizowanej jeszcze tkanki kostnej zwanej osteoidem w miejscach jej przebudowy, bądź też predysponują do gromadzenia tkanki chrzęstnej w częściach przynasadowych kości u rosnących dzieci [4, 7, 15]. Osteomalacja jest chorobą, w której zaburzona jest przede wszystkim mineralizacja nowo powstałej tkanki kostnej. Na podstawie badań histomorfometrycznych tkanki kostnej ustalono, że mineralizacja osteoidu będącego składową częścią organicznej kości jest w osteomalacji zmniejszona, a nawet zatrzymana. Zmniejszenie szybkości tworzenia nowej tkanki kostnej w stanach niedoboru wit. D wykazano również na doświadczalnych modelach zwierzęcych [7].

### RODZAJE OSTEOMALACJI

Ze względu na patomechanizm, wyróżniamy *osteomalację niedoborową*, do rozwoju

której prowadzi zmniejszona podaż witaminy D w pożywieniu lub upośledzone jej wchłanianie z powodu chorób przewodu pokarmowego, a także okres zwiększonego zapotrzebowania ustroju na witaminy D. Drugim rodzajem osteomalacji jest *osteomalacja metaboliczna*, która może być pierwotna - z nieprawidłowym, genetycznie uwarunkowanym defektem syntezy 1,25 dwuhydroxycholekalcyferolu w nerce oraz osteomalacja powstała na skutek nie wyjaśnionej niewrażliwości na wit. D. Osteomalacja metaboliczna wtórna jest wynikiem upośledzenia metabolizmu wit. D, jak również upośledzenia wykorzystania wapnia i fosforanów w ustroju w przebiegu niewydolności wątroby, nerek, w chorobach jelit. Do powstania wtórnej osteomalacji na tle metabolicznym przyczynia się także przyspieszenie metabolizmu wit. D w ustroju, między innymi w przebiegu stosowania leków przeciwpadaczkowych [4, 15, 16].

## OSTEOMALACJA WYWOŁANA LEKAMI PRZECIWPADACZKOWYMI

Zaburzenia metabolizmu mineralnego i kostnego będące wynikiem stosowania leków przeciwdrgawkowych opisywane są przez wielu autorów [3, 8, 16-19]. W piśmiennictwie dla tego rodzaju zmian wprowadzono określenia *anticonvulsant osteomalacia* u dorosłych lub *rachitis antiepileptica* u dzieci [16].

Krzywicę i osteomalację wywołaną długotrwałym stosowaniem leków przeciwpadaczkowych opisano stosunkowo dawno. Pierwsze spostrzeżenia dotyczące ich wpływu na układ kostny opublikował już w 1967 roku Kruse, a nieco później Schmidt [12]. Autorzy opisali przypadki krzywicy u dzieci szkolnych zażywających od wielu lat leki przeciwdrgawkowe. Po „z pierwszy termin *rachitis antiepileptica* został wprowadzony przez Schmidta. Pierwsze kazuistyczne doniesienia na temat osteomalacji u dorosłych w trakcie długotrwałej terapii przeciwpadaczkowej zostały opublikowane w 1970 r. przez Denta i wsp., dla

tych przypadków autorzy wprowadzili określenie *osteomalacia antiepileptica*. Kruse w swym materiale badawczym liczącym 200 osób stwierdził jedynie w 11 przypadkach zawansowane zmiany krzywiczne. Natomiast Flury i wsp. spośród grupy 60 pacjentów chorujących na padaczkę znaleźli tylko jeden przypadek. Tolman i wsp. w swym materiale dotyczącym 342 młodych pacjentów w 26% przypadków rozpoznali *rachitis anticonvulsiva* [12]. Przyjmuje się, że osteomalacja u chorych na padaczkę może występować średnio w 10-30% przypadków [20].

## MECHANIZM ODDZIAŁYWANIA LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH NA UKŁAD KOSTNY

Leki przeciwpadaczkowe oddziałują na metabolizm kostny przede wszystkim poprzez indukcję mikrosomalnych enzymów wątrobowych, rezultatem czego jest wzrost katabolizmu wit. D i jej biologicznie czynnych metabolitów z następowym obniżeniem 25 OHD (25-hydroxywitaminy D) w surowicy krwi. Uważa się, że najsilniejsze działanie tego typu wykazuje phenobarbital [8, 16, 20].

Leki przeciwpadaczkowe wywierają również bezpośrednio hamujące działanie na jelitowy transport wapnia [16]. Herrath i wsp. w badaniach na modelach doświadczalnych stwierdzili, że fenytoina zmniejsza jelitową absorpcję wapnia u szczurów niezależnie od wpływu na przemianę wit. D. Kruse i wsp. donoszą o bezpośrednim hamującym wpływie tych leków na sekrecję kalcytoniny, dotyczy to zwłaszcza fenytoiny. Natomiast Franceschi w przeprowadzonych badaniach nie stwierdził takiej współzależności [12]. Pod wpływem leków przeciwdrgawkowych może dojść do zredukowania nerkowej resorpcji wapnia i wystąpienia hipokalcemii [13]. Kolejni badacze [3, 16] wykazali, że leki te wzmagają sekrecję żółci i wydalanie wraz z nią produktów przemiany wit. D.

## OBRAZ KLINICZNY

W rozwiniętym obrazie klinicznym *anticonvulsant osteomalacia* występują: bóle kostne często połączone z wrażliwością na ucisk, osłabienie mięśniowe powodujące kaczkowaty chód, postępujące deformacje szkieletu, powtarzające się złamania kości. W badaniu radiologicznym można wykazać objawy ciężkiej osteopenii z rzekomymi złamaniami. Jednocześnie niezadko obserwuje się utajoną tężyczkę.

Częste złamania kości będące konsekwencją osteomalacji wywołanej lekami przeciwdrgawkowymi opisywano kazuistycznie, były one również obserwowane w większych grupach chorych. W populacji liczącej 155 osób leczonych tylko 1 rok w 10% przypadków doszło do różnego rodzaju złamań [14]. Wysoki procent złamań u pacjentów chorujących na padaczkę (10-16% przypadków) może wiązać się z obniżeniem zawartości składników mineralnych kości średnio o 10-30%, a nawet o 66% w porównaniu z grupą kontrolną. Wyżej opisane nieprawidłowości częściej występowały u kobiet niż u mężczyzn [11, 20]. W powstawaniu zmian strukturalnych kości u kobiet istotną rolę odgrywać może także poziom estrogenów w surowicy krwi. Bardziej nasilone zmiany densytometryczne kości obserwowano u chorych z niedoborem estrogenów [2].

W zaawansowanej postaci osteomalacji oprócz kostnych manifestacji występują odchylenia w gospodarce wapniowo-fosforanowej, a mianowicie: hipokalcemia, hipofosfatemia oraz wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej [1, 9, 16, 18]. Powyższe nieprawidłowości rzadko występują jednocześnie. Według Hahn hipokalcemia występuje w 4-30% przypadków. Natomiast Dymling i wsp. oraz Mosekilde i Genuth stwierdzili hiperkalcemię wywołaną wtórną nadczynnością przytarczyc u 8.1% chorych na padaczkę [20]. Stężenie fosforu obniża się nieznacznie lub jest prawidłowe [12]. Kruse w swych badaniach stwierdził hipofosfatemię w około 9% przypadków. Podwyższenie aktywności fosfatazy alkalicznej u chorych na padaczkę po raz pierwszy opisane

zostało w 1965 roku przez Wrighta w 16-20% przypadków, a w 20-40% obserwowane w późniejszych pracach innych autorów [9, 11, 18, 20]. U chorych leczonych z powodu padaczki opisywano niższe lub prawidłowe poziomy 25 OHD w surowicy krwi [9, 10]. Umiarkowany wzrost stężenia parathormonu występował średnio w 6-12% przypadków [20].

## CZYNNIKI RYZYKA

W grupie pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi istnieją znaczne wahania w zakresie stopnia zaawansowania zaburzeń metabolizmu mineralnego i kostnego zależne od różnych czynników ryzyka. Do nich zaliczyć należy rodzaj i liczbę pobieranych leków, dawkę, jak również czas trwania leczenia. Politerapia oraz wysokie dawki leków mogą być przyczyną bardziej zaawansowanych zmian. Czas trwania leczenia koreluje ze stopniem obserwowanych nieprawidłowości, jakkolwiek obserwowano istotne zmiany parametrów metabolizmu mineralnego już w około 6-12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Przyjmuje się, że wśród leków przeciwpadaczkowych phenobarbital, phenytoina i prymidon mają większy wpływ na utkanie kostne niż karbamazepina i kwas walproinowy [9].

Kolejnym czynnikiem egzogennym mającym wpływ na zaawansowanie zmian osteomalacyjnych jest podaż wit. D. Poziom 25 OHD pozytywnie koreluje z jej spożyciem u osobników zdrowych, jak również będących pod wpływem terapii przeciwpadaczkowej. Poziomy 25 OHD są niższe u pacjentów zażywających leki, stopień redukcji zależny jest od dawki pobieranego leku. Witamina D powstaje również na drodze konwersji znajdującego się w skórze 7-dehydrocholesterolu pod wpływem ekspozycji słonecznej. W wypadku jej ograniczenia ryzyko wystąpienia istotnego niedoboru wit. D jest podwyższone. U pacjentów żyjących w umiarkowanej strefie klimatycznej obserwuje się sezonowe zmiany poziomu 25 OHD w surowicy krwi - wyższe poziomy notowane są w miesiącach letnich, kiedy ekspozycja słoneczna jest maksymalna i obni-

zają się w miesiącach zimowych, w związku z jej ograniczeniem [5, 6, 9]. Do zaburzeń metabolizmu mineralnego i kostnego prowadzą również opisywane wcześniej współistniejące schorzenia narządów wewnętrznych będące przyczyną osteomalacji wtórnej – są to czynniki modyfikujące metabolizm wit. D i przyczyniające się do podwyższenia ryzyka wystąpienia ciężkich zaburzeń. Rozpatrywany jest także udział indywidualnej wrażliwości pacjenta na leki indukujące wątrobowe enzymy mikrosomalne, jak również wrażliwości na tempo przemiany leków [8, 15].

Znaczącą rolę w rozwoju zaburzeń mineralnych i kostnych u chorych na padaczkę przypisuje się ograniczeniu aktywności fizycznej. Każde unieruchomienie prowadzi do ubytków masy kostnej. U pacjentów przebywających w zakładach opiekuńczych zaburzenia mineralne i kostne są bardziej wyrażone niż u pacjentów ambulatoryjnych [2, 8]. Należy również uwzględnić to, że ograniczenie aktywności fizycznej u pacjentów chorujących na padaczkę może być wynikiem sedatywnego oddziaływania leków przeciwpadaczkowych. W niektórych przypadkach ubytkowe objawy neurologiczne w przebiegu choroby wywołującej padaczkę mogą ograniczać aktywność ruchową.

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny oraz całościowy obraz czynników predysponujących do rozwoju osteomalacji wywołanej lekami przeciwpadaczkowymi należy uwzględnić wczesną profilaktykę zmian polegającą na rutynowej suplementacji wit. D chorym długotrwale pobierającym leki przeciwpadaczkowe.

## PIŚMIENNICTWO

1. Alderman C.P., Hill C.: Abnormal bone mineral metabolism after long-term anticonvulsant treatment. *Ann. Pharmacother.* 1994, 287, 47-48.
2. Badurski J., Sawicki A., Boczoń S.: Osteoporoza. Osteoprint, Białystok 1994.
3. Bogliun G., Begli E., Crespi V., Delodovici L., d'Amico P.: Anticonvulsant drug and bone metabolism. *Acta Neurol. Scand.* 1986, 74, 284-288.

4. Bruhl W.: Zarys reumatologii. PZWL, Warszawa 1982.
5. Collins N., Maher J., Cole M.: A prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic-drug induced osteomalacia. *Q. J. Med.* 1991, 78/286/, 113-122.
6. Finch P.J., Ang L., Colston W., Nisbet J., Maxwell D.: Blunted seasonal variation in serum 25-hydroxyvitamin D and increased risk of osteomalacia in vegetarian London Asians. *Eur. J. Clin. Nutrition* 1992, 46, 509-515.
7. Galus K., Jaworski Z.: Choroby metaboliczne kości. PZWL, Warszawa 1982.
8. Hahn T.J.: Bone Complications of Anticonvulsant. *Drugs* 1976, 12, 201-211.
9. Hahn T.J.: Steroid and drug induced osteopenia. W: Murray J. (red.): *Primer on the Mineral Metabolism and Disorders of Mineral Metabolism*. American Society for Bone and Mineral Research, California 1992, 158-162.
10. Hartwel D., Tjelleson L., Christiansen C., Rødbro P.: Metabolism of vitamin D<sub>2</sub> and vitamin D<sub>3</sub> in patient on anticonvulsant therapy. *Acta Neurol. Scand.* 1989, 79, 487-492.
11. Jones G., Sambrook N.: Drug Induced Disorders of Bone Metabolism. *Drug Safety* 1994, 10/6/, 483-484.
12. Kruse R.: Osteopathien, Kalzium- und Vitamin D-Stoffwechselstörungen unter antiepileptischer Langzeittherapie. *Bibl. Psych.* 1975, 151, 114-143.
13. Koliler B.: Osteopathien nach antiepileptischer Langzeitbehandlung. *Arzneimitteltherapie* 1990, 10, 322-328.
14. Nilsson O., Lindholm T.S., Elmstedt E., Lindback A., Lindhol C.: Fracture Incidence and Bone Disease in Epileptics Receiving Long-Term Anticonvulsant Drug-Treatment. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 1986, 105, 146-149.
15. Orłowski W.: Nauka o chorobach wewnętrznych. PZWL, t. VIII, Warszawa 1990.
16. Parfitt A.M., Chir B.: Drug induced osteomalacia. W: Murray J. (red.): *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. American Society for Bone and Mineral Research, California 1992, 194-195.
17. Rado J., Hariš A.: Metabolic bone disease (anticonvulsant osteomalacia). *Intern. Med.* 1993, 32, 574-579.
18. Roci H., Varela de Seijas E., Aris J.A., Cabranes J.A.: Long-Term Influence of Anticonvulsant Agents on Calcitonin, Parathyroid Hormone and Osteocalcin. *Eur. Neurol.* 1992, 32, 324-327.
19. Vahar-Matiar M., Froscher W.: Die Osteopathia antiepileptica bei Jugendlichen und Erwachsenen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1988, 56, 216-230.
20. Waichene N.V., Temin A.: Anticonvulsant - induced osteomalacia. *Zh. Neuropatol. Psikiatr.* 1989, 89/8/, 122-127.

*Adres: Dr Jolanta Nowakowska, II Klinika Neurologii  
Śl. AM, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze*