



Wpływ leków przeciwpadaczkowych na metabolizm homocysteiny u chorych z padaczką i jego kliniczne konsekwencje

The effect of anti-epileptic drugs on homocysteine metabolism in patients with epilepsy and its clinical consequences

ANNA BOCHYŃSKA, ALA GRABAN

I Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu leków przeciwpadaczkowych na metabolizm homocysteiny u chorych z padaczką i omówienie klinicznych tego konsekwencji.

Poglądy. Homocysteina (Hcy), egzogenny aminokwas powstający w szlaku przemian metioniny, jest niezbędna do prawidłowego rozwoju układu nerwowego. Hiperhomocysteinemia (hHcy) jest uważana za czynnik ryzyka chorób naczyniowych, otępienia, rozwoju wad wrodzonych czy zaburzeń funkcji poznawczych. Niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą prowadzić do zmian stężenia Hcy przez zaburzenie jej metabolizmu. Suplementacja preparatami witaminy B i kwasu foliowego może przyczynić się do obniżenia stężenia Hcy u pacjentów z padaczką leczonych lekami przeciwpadaczkowymi.

Wnioski. Lepsza znajomość patomechanizmów prowadzących do rozwoju różnych stanów chorobowych wywołanych zaburzeniami metabolizmu Hcy, do których dochodzi w wyniku działania leków przeciwpadaczkowych u chorych z padaczką, pozwoli neurologom skuteczniej zapobiegać licznym groźnym powikłaniom tego procesu. Będzie to jednocześnie przekładało się na poprawę jakości życia pacjentów oraz lepsze stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich.

ABSTRACT

Objective. To present the current state of knowledge on the effects of anti-epileptic drugs on the metabolism of homocysteine in patients with epilepsy, and discuss its clinical consequences.

Review: Homocysteine (Hcy), an amino acid produced in the exogenous pathway of methionine, is essential for the proper development of the nervous system. Hyperhomocysteinemia (hHcy) is a risk factor for cerebrovascular disease, dementia, inborn defects and impaired cognitive functions. Some antiepileptic drugs can change metabolism of homocysteine, leading to an alteration of the plasma Hcy levels. Vitamin B and folate supplementation is a strategy to reduce Hcy levels in patients with epilepsy, treated with antiepileptic drugs.

Conclusions. Better knowledge of the pathomechanisms of various clinical conditions should help neurologists prevent many dangerous complications more effectively. It should also improve patients' quality of life, their compliance and adherence.

Słowa kluczowe: padaczka / homocysteina / leki przeciwpadaczkowe / kliniczne konsekwencje

Key words: epilepsy / homocysteine / antiepileptic drugs / clinical consequences

Słownik skrótów:

CBS – beta-syntaza cystationinowa
CBZ – karbamazepina
CYP-450 – enzymy cytochromu P450
ESM – etosuksymid
FB – felbamat
GBP – gabapentyna
GT – transferaza glukuronowa
Hcy – homocysteina
hHcy – hiperhomocysteinemia
lpp – leki przeciwpadaczkowe
LTG – lamotrygina

LVE – lewetyracetam
MTHFR – reduktaza metylenotetrahydrofolianowa
NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginowy
OXC – okskarbazepina
PB – fenobarbital
PHT – fenytoina
PRM – primidon
SAM S – adenozylometionina
SM – syntaza metioninowa
THF – tetrahydrofolian
VGB – wigabatryna
VPA – walproinian

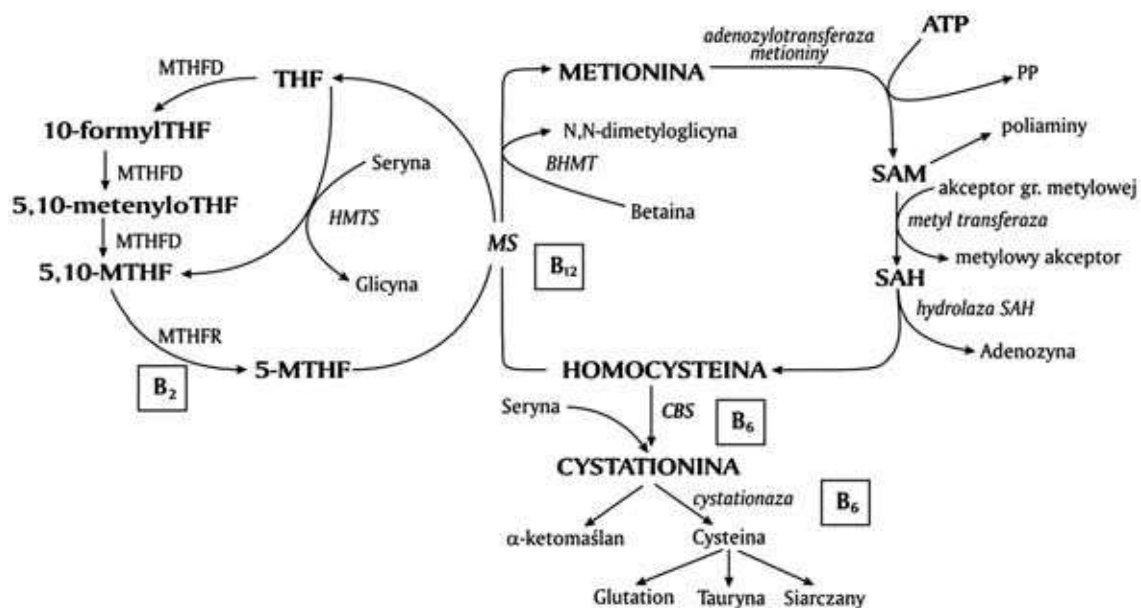
Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych, a wskaźnik chorobowości wynosi ok. 0,6–1% w populacji ogólnej. Ryzyko rozwoju padaczki jest szczególnie wysokie u dzieci i osób >65 rż. Ma to różne implikacje medyczne. Dla młodych osób padaczka jest często chorobą całego życia. Występowanie napadów padaczkowych i przyjmowane przewlekle leki przeciwpadaczkowe (lpp) są przyczyną rozwoju różnych zaburzeń: procesów biochemicznych w organizmie, ogólnego funkcjonowania, pogorszenia funkcji poznawczych i behawioralnych, co przekłada się na gorsze funkcjonowanie społeczne. Dlatego tak ważne wydaje się minimalizowanie działań niepożądanych oraz zapobieganie rozwojowi zaburzeń, będących wynikiem działania leków przeciwpadaczkowych [1–4].

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych danych na temat wpływu leków przeciwpadaczkowych na metabolizm homocysteiny oraz potencjalnych konsekwencji klinicznych u chorych z padaczką.

Homocysteina (Hcy) jest siarkowym aminokwasem, który nie jest składnikiem białek, powstaje w organizmie w procesie demetylacji metioniny, egzogenego aminokwasu siarkowego dostarczanego z pożywieniem. Homocysteina nie może być wbudowana w strukturę białek, stanowi natomiast ogniwo między egzogenną metioniną a endogenną cysteiną. Metabolizm homocysteiny obejmuje dwa rodzaje

przemian: transsulfurację i remetylację, w których niezbędnymi kofaktorami są: witamina B12 (kofaktor syntazy metioninowej, SM), witamina B6 (kofaktor beta-syntazy cystationinowej, CBS) oraz kwas foliowy (niezbędny do syntezy tetrahydrofolianu, THF – substratu dla reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianowej, MTHFR) [4–6]. Metabolizm Hcy przedstawia Rycina 1.

Badania dotyczące wpływu podwyższonego stężenia Hcy na rozwój wielu chorób uległy intensyfikacji w ostatnim dziesięcioleciu XX wieku [1, 7–9]. Obecnie w oparciu o przeprowadzone badania eksperymentalne i kliniczne wykazano, że hiperhomocysteinemia (hHcy) jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju wielu chorób układu krążenia, udaru niedokrwienego mózgu o podłożu miażdżycowym, może być tym czynnikiem, który ma znaczenie zarówno w etiopatogenezie otępienia naczyniopochodnego (sprzyja występowaniu ognisk niedokrwienych w mózgu), jak i otępienia, u podłoża którego leżą zmiany zwyrodnieniowe oraz zmiany związane z przyspieszonym procesem starzenia się [4, 10–12]. Zwiększa się także liczba badań dotyczących współistnienia hiperhomocysteinemii i osteoporozy, zmian kostnych [4, 13], wad wrodzonych u płodu [4, 14, 15], zaburzeń psychicznych [3, 4, 16, 17] oraz dotyczących jej wpływu na proces epileptogenezy [18] i przebieg padaczki [4, 19–23].



Rycina 1. Metabolizm homocysteiny
Fig. 1. Homocysteine metabolism

CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA STĘŻENIE HCY I POSTACIE HIPERHOMOCYSTEINEMII

Jako główne przyczyny hiperhomocysteinemii wymienia się:

- styl życia: nadmierne spożycie kawy i alkoholu, nikotynizm, mała aktywność fizyczna [2, 4],
- choroby przewlekłe, takie jak: niewydolność wątroby lub nerek, nowotwory, choroby endokrynologiczne (niedoczynność tarczycy, cukrzyca), zaburzenia jelitowe [4, 6],
- stosowana dieta: np. wegetarianizm prowadzący do niedoboru witaminy B6 (pirydoksyny), B12 (cyjanokobalaminy) lub kwasu foliowego [15, 24, 25],
- defekty genetyczne enzymów biorących udział w przemianach metabolicznych Hcy; najczęstszą przyczyną jest polimorfizm genu kodującego MTHFR (reduktazę metylenotetrahydrofolianową) – jest to mutacja punktowa polegająca na zamianie cytozyny na tyminę w pozycji 677 (C677T), prowadząca do zamiany alaniny na walinę; drugą rzadką przyczyną ciężkiej hHcy jest niedobór enzymu beta-syntazy cystationiny (CBS) [26–30],
- leki: przeciwgruźlicze, sulfonamidy, doustne środki antykoncepcyjne, L-dopa, leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne [31–33],
- stany fizjologiczne (np. ciąża, wiek pomenopauzalny), wiek (zwiększenie stężenia Hcy z wiekiem), płeć (u mężczyzn w okresie dojrzewania stężenie Hcy jest o 2 umol/l większe niż u kobiet, różnica ta zmniejsza się z wiekiem) [2, 4, 14, 15].

Wzajemne oddziaływanie czynników genetycznych i środowiskowych zwiększa ryzyko wystąpienia hiperhomocysteinemii.

Zalecane wartości stężenia Hcy w surowicy u dorosłych powinny mieścić się w przedziale 5–12 umol/l, niekiedy za górną granicę uznaje się 15 umol/l. Wykazano jednak, że już stężenia 10–13 umol/l wykazują szkodliwe działanie na śródbłonek naczyń. Stężenie Hcy w zakresie 15–30 umol/l traktuje się jako postać łagodną hHcy, w zakresie 31–100 umol/l za postać umiarkowaną, a stężenie powyżej 100 umol/l – za ciężką [4, 6, 22].

NEUROTOKSYCZNE DZIAŁANIE HOMOCYSTEINY

Mechanizm uszkodzania komórek nerwowych i śródbłonek naczyń krwionośnych przez Hcy nie jest

w pełni jasny. Metabolizm Hcy prowadzi do powstania grup metylowych, które są niezbędne do metylacji DNA, RNA, białek, neurotransmiterów i fosfolipidów. Wszelkie procesy prowadzące do zaburzeń szlaku metabolizmu Hcy będą powodowały zmniejszenie dostępności grup metylowych koniecznych do dalszych procesów metylacji. Eksperymentalne dane pokazują, że wysokie stężenie Hcy wpływa na funkcje mitochondriów (zmniejsza produkcję ATP), wywołuje stres oksydacyjny (zmniejsza aktywność enzymów antyoksydacyjnych), prowadzi do nadmiernego wzbudzenia komórki i promuje apoptozę. Zaburzenia demetylacji i remetylacji Hcy prowadzą do upośledzenia syntezy grup metylowych i uszkodzenia DNA na drodze nieprawidłowej metylacji DNA. Obserwowano kaspazo-zależną apoptozę komórek indukowaną hHcy [2, 4, 6, 26].

Zwiększone stężenie Hcy prowadzi do uszkodzenia naczyń krwionośnych i w mechanizmie naczyniowym do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Wykazano, że wpływ ten się ujawnia, jeśli przez wiele lat stężenie Hcy we krwi wynosi 12–30 umol/l i dodatkowo współistnieją inne czynniki ryzyka chorób układu krążenia [1, 2, 8, 9].

Obecnie uważa się jednak, że patogenetyczna rola Hcy w rozwoju chorób mózgowo-naczyniowych i neurodegeneracyjnych nie jest w pełni jasna i ciągle otwarta, a hHcy jest raczej biochemicznym markerem niż czynnikiem sprawczym [6].

HOMOCYSTEINA A EPILEPTOGENEZA

Na modelach zwierzęcych dowiedziono prodrógawkowy wpływ Hcy [18, 19, 22, 26]. Jedną z teorii propadaczkowej indukcji Hcy tłumaczy to tym, że L-izomer Hcy i jej produkt oksydacji (kwas L-homocysteinowy) działają jako potencjalni agoniści receptora dla N-metylo-D-asparagianu (NMDA) i metabotropowego receptora glutaminergicznego II grupy, bezpośrednio związanego z epileptogenezą [4, 6, 26]. Wśród innych mechanizmów wymienia się m.in. stres oksydacyjny, uszkodzenie DNA, zahamowanie Na/K ATPazy i aktywację kapsaz, które przez indukcję Hcy mogą wyzwolić egzotoksyczność neuronów [2, 19, 26]. Natomiast rola zwiększonego stężenia Hcy na epileptogenezę u ludzi jest nieznana. Poszukuje się zależności między stężeniem Hcy a częstością napadów padaczkowych. W modelach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że jeśli stężenie Hcy utrzymuje się w zakresie 50–200 umol/l (w badaniach z udziałem ludzi w gra-

nicach 15–20 μmol/l), to może to indukować napady padaczkowe [18]. Nadal nie udokumentowano, czy przy podwyższonym stężeniu Hcy ilość napadów ulega zwiększeniu. Ono i wsp. wykazali, że jeśli stężenie Hcy przewyższa 20 μmol/l, to napady mogą nie być w pełni kontrolowane [19]. Zwrócono również uwagę, że przy hiperhomocysteinemii wzrasta ryzyko oporności na lpp, co może być przyczyną rozwoju padaczki lekoopornej [22, 26, 28].

HOMOCYSTEINA, PADACZKA I LEKI PRZECIWPADACZKOWE

Chorzy z padaczką są leczeni lpp przez wiele lat, często przez całe życie, dlatego tak ważna jest znajomość mechanizmów ich działania oraz zrozumienie interakcji lekowych. Skłonność lpp do wchodzenia w interakcje jest ważnym problemem w ich stosowaniu, ale nie wszystkie mają znaczenie kliniczne. Najczęstszy typ interakcji farmakokinetycznych polega na zmianie aktywności enzymów wątrobowych, czyli na indukcji lub inhibicji oraz zmianie wiązania się z białkami surowicy krwi [34, 35]. Leki, które nie podlegają metabolizmowi wątrobowemu, takie jak: gabapentyna (GBP), wigabatryna (VGB) i lewetyracetam (LEV), praktycznie nie podlegają poważnym interakcjom. Większość jednak lpp, m.in. fenytoina (PHT), karbamazepina (CBZ), primidon (PRM), walproinian (VPA), etosuksymid (ESM), benzydrazepiny i lamotrygina (LTG) jest metabolizowanych w wątrobie na poziomie cytochromu P450 (CYP 450) (z 25 różnych enzymów CYP osiem jest odpowiedzialnych za metabolizm lpp a 3 [CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4] – za interakcje lekowe) [36], wobec czego mają potencjalnie duże możliwości wchodzenia w interakcje. W trakcie leczenia lpp należy się również spodziewać wystąpienia interakcji farmakodynamicznych, których efekty są trudne do zmierzenia a ich skutkiem może być zwiększenie efektywności przeciwdrgawkowej (addytywny charakter) lub nasilenie działań niepożądanych (infraaddytywny charakter).

Wobec powyższych danych uważa się, że lpp, które metabolizowane są przez wątrobę zwiększają stężenie Hcy przez wpływ na metabolizm witamin z grupy B i obniżenie stężenia folianów przez (2,4–6,26):

- zmniejszenie lub zahamowanie wchłaniania kwasu foliowego i upośledzenie jego transportu jelitowo-żołądkowego przez zmianę pH,
- zwiększenie zapotrzebowania na foliany do procesu hydrosylacji lpp,

- wzrost aktywności enzymów wątrobowych z grupy cytochromu P450 i transferazy glukuronowej (GT),
- bezpośredni wpływ lpp na metabolizm Hcy i funkcję nerek.

W ostatnich latach ukazało się wiele prac dotyczących występowania hHcy u chorych z padaczką leczonych lekami przeciwpadaczkowymi [20–24, 38, 39, 43–45]. Według danych epidemiologicznych u ok. 15,5% chorych z padaczką a według Senera i wsp. nawet u 40%, stężenie Hcy jest zwiększone [22].

W pracach, na podstawie których prezentowane są poniższe informacje, badania były prowadzone w dwóch grupach wiekowych: dzieci i młodzież (w wieku 1–18 lat) [30, 37, 39, 40, 43] oraz dorosłych (w wieku 18–55 lat). Górną granicę wiekową u dorosłych (55 lat) przyjęto w celu wyeliminowania wpływu wieku na stężenie Hcy [9, 12, 21–24, 38, 41, 42, 45]. Protokoły badań uwzględniały podobne kryteria włączenia pacjentów do badania: chorzy z rozpoznaną i udokumentowaną padaczką, leczenie lpp przez minimum 2 lata, stosowanie monoterapii [37–43] lub politerapii [21–23, 33, 36, 42]. Z badań wyeliminowano natomiast chorych obciążonych chorobami, wpływającymi na stężenie Hcy (niewydolność nerek, choroby układu krążenia, nowotwory, alkoholizm lub nikotynizm). Chorzy przed włączeniem do badania przez co najmniej 6 miesięcy nie przyjmowali preparatów witaminowych z grupy B, kwasu foliowego. Wykluczono również wegetarian. W celu potwierdzenia wpływu lpp na stężenie Hcy do grup kontrolnych włączono zdrowych ochotników [9, 12, 38, 41, 42, 45] lub, jak w kilku badaniach, chorych z nowo rozpoznaną padaczką, u których stężenie Hcy oznaczono przed włączeniem lpp, wykazując, że stężenia Hcy były istotnie statystycznie niższe niż u chorych leczonych przewlekłe lpp [22, 23].

Badania były prowadzone w grupach chorych z padaczką idiopatyczną, z różnymi rodzajami napadów padaczkowych. Najwięcej badań było prowadzonych z udziałem chorych leczonych CBZ, VPA lub PHT stosowanych w monoterapii [21–23, 28, 43].

Z doniesień piśmiennictwa wynika, że główny wpływ na rozwój hiperhomocysteinemii ma czas trwania i rodzaj stosowanej farmakoterapii, dieta oraz uwarunkowania genetyczne (predyspozycje do produkowania krążącej Hcy u chorych z polimorfizmem C677T i A1298C genu MTHFR oraz polimorfizmem genu dla CBS). Podwyższone stężenie Hcy występuje u chorych leczonych przez wiele lat lpp w monoterapii (CBZ, PHT, PRM, PH, VPA) i/lub w politerapii [21–23, 28, 33, 39, 43] ale również po rocznej terapii lpp stwierdza się podwyższone stężenie hcy [23]

i obniżone kwasu foliowego. Dane te są potwierdzeniem hipotezy, że to lpp odgrywają rolę w rozwoju hiperhomocysteinemii u pacjentów z padaczką. Podwyższone stężenie Hcy i obniżone stężenie kwasu foliowego występuje u heterozygot i u homozygot z polimorfizmem MTHFR C677T, zwłaszcza u chorych leczonych CBZ, PHT, PRM, PH, VPA w mono- lub politerapii [26, 27, 29]. Związane to jest ok. 70% redukcją aktywności MTHFR spowodowaną działaniem wyżej wymienionych leków.

Prezentowane wyniki badań są rozbieżne. Wiele prac wskazuje na zwiększone stężenie Hcy u chorych leczonych CBZ [22–24, 29, 30, 38, 37], natomiast w odniesieniu do pacjentów leczonych VPA dane są kontrowersyjne, ponieważ badania wykazały podwyższone [22–24, 38] lub obniżone stężenie hcy [40, 45] lub wykazano brak wpływu [39, 43]. Jedną z przyczyn hHcy u pacjentów leczonych VPA może być pobudzenie syntazy metioniny i wzrost aktywności MTHFR w wątrobie a jednocześnie hamowanie aktywności hydroksymetylotransferazy seryny, co powoduje obniżenie stężenia kwasu foliowego i podwyższenie Hcy. Sener i wsp. uważają, że skoro VAP nie wywiera wpływu na enzymy wątrobowe, tak jak PTH czy CBZ to prawdopodobna hHcy nie jest spowodowana obniżeniem stężenia kofaktorów, lecz inne mechanizmy muszą odgrywać rolę w rozwoju hHcy [22]. Natomiast najbardziej prawdopodobny i sugerowany wpływ CBZ, PHT, PB i PRM na stężenie Hcy wynika z ich wpływu na zmniejszenie stężenia kwasu foliowego i wzrost aktywności wielu enzymów wątrobowych z grupy cytochromu P450 oraz transferazy glukuronowej. Ponadto PHT, hamując aktywność enzymu MTHFR, a CBZ obniżając stężenie kofaktorów biorących udział w biosyntezie folianów, mogą indukować produkcję Hcy [46–48]. Niezależnym czynnikiem predykcyjnym hHcy u pacjentów leczonych PHT lub CBZ jest występowanie termolabilnej postaci genu 5,10-MTHFR, związanej z mutacją punktową C677T a także z polimorfizmami A 1298C i G 1783A, co sugeruje interakcję gen-lek jako przyczynę hHcy [26, 27]. Ta hipoteza została potwierdzona przez Ono i wsp., którzy w swoich badaniach wykazali, że chorzy leczeni VPA lub CBZ stężenie Hcy było istotnie większe u homozygot genu MTHFR [19]. W najnowszych badaniach Semmler i wsp. wykazali, że nie ma potrzeby wykonywania w codziennej praktyce badań przesiewowych dla genu MTHFR w celu identyfikacji pacjentów z grupy ryzyka [20].

Wykazano również, że leczenie CBZ zmniejsza nie tylko stężenie kwasu foliowego, ale również witaminy B12, która odgrywa ważną rolę w procesie remetylacji Hcy do metioniny [38]. Leczenie VPA

związane jest z mniejszym ryzykiem deficytu folianów, ale może również prowadzić do ich obniżenia przez hamowanie enzymu (ang. glutamate form) pośredniczącego w biosyntezie kwasu foliowego i jego pochodnych. VPA wprawdzie nie pobudza wątrobowych enzymów mikrosomalnych, ale może prowadzić do wzrostu stężenia witaminy B12, zaburzając proces transsulfuracji Hcy, jak i nie zmieniać jej prawidłowego stężenia [22, 26, 37, 49, 50].

Leki nowej generacji, takie jak topiramate (TPM) i okskarbazepina (OXC) mogą powodować hiperhomocysteinemię, podczas gdy LTG i LEV nie wpływają na stężenie Hcy [44–46, 51, 52]. TPM w 80% wydalany jest przez nerki i tylko w niewielkim odsetku jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe [44, 46, 51, 52]. Wykazano, że jego działanie indukujące hHcy zależy od dawki. Jeśli dawka dobową wynosi <200 mg/dobę jego wpływ jest niewielki. Natomiast OXC, będąc ketonowym analogiem CBZ, w wątrobie ulega hydroksylacji (niezależnej od cytochromu P450) do farmakologicznie czynnej 10-monohydroksy-okskarbazepiny i w przeciwieństwie do CBZ nie indukuje własnego metabolizmu. Przy dobowej dawce 1200 mg OXC obserwowano o 50% mniejszą potencjalną indukcję hHcy w porównaniu z chorymi przyjmującymi CBZ w dawce 800 mg dobowo. U 30–60% pacjentów przyjmujących przewlekłe OXC i TPM stwierdza się zwiększone stężenie Hcy, nieznacznie przekraczające górną granicę normy oraz zmniejszone stężenie kwasu foliowego, natomiast nie wykazano wpływu tych leków na stężenie witaminy B12 [51, 53].

Ciekawym zagadnieniem pozostaje wpływ dodania leku nowej generacji (LTG lub LEV) u chorych z niewystarczająco kontrolowanymi napadami leczonych OXC lub TPM w monoterapii na stężenie Hcy a tym samym na stężenie kwasu foliowego i witaminy B12. Być może mniejszy wpływ tych leków na aktywność enzymów wątrobowych, które odgrywają mniejszą rolę również w metabolizmie Hcy może sprawić, że ryzyko hHcy będzie wyeliminowane lub znikome [44, 45].

HOMOCYSTEINA A CHOROBY NACZYNIOWE I ZANIK MÓZGU U CHORYCH NA PADACZKĘ

Rola Hcy w patogenezie chorób naczyniowych i atrofii mózgu pozostaje nadal w sferze medycznego dylematu. Zarówno wcześniejsze, jak i ostatnie badania epidemiologiczne potwierdzają częstsze występowanie chorób układu krążenia i mózgowo-naczyniowych u chorych z padaczką niż w popu-

lacji ogólnej. U pacjentów z padaczką przewlekłe leczonych lekami przeciwpadaczkowymi mogą być one przyczyną rozwoju jatrogennej choroby naczyniowej mózgu, ponieważ leki te indukują hipercholesterolemię [1, 9]. Nadal brakuje wystarczających informacji na temat występowania niemych klinicznie zmian miażdżycowych u pacjentów z padaczką. Wiadomo, że Hcy silnie wpływa na proces miażdżycowy, ponieważ nie tylko inicjuje powstawanie blaszek miażdżycowych, ale również nasila już istniejące [10]. Wzrost stężenia Hcy jest uznanym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, powstałym w mechanizmie zakrzepowym (zwiększenie lub niedrożność naczyń mózgowych) lub zatorowym [6, 10].

Badania Tana i wsp. wykazały, że podczas przewlekłej terapii lpp u chorych z padaczką w porównaniu z grupą kontrolną, znacząco ulega przyspieszeniu proces miażdżycowy w porównaniu z populacją ogólną, co wykazano przez pomiar porównawczy kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej wspólnej w miejscu bifurkacji oraz początkowym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej [1]. Hcy wpływa pośrednio na ten złożony mechanizm. Natomiast Hamed i wsp. w swoich badaniach wykazali, że naczyniowe czynniki ryzyka i stres oksydacyjny są niezależnymi czynnikami predykcjami niemych klinicznie zmian miażdżycowych u chorych z padaczką [9]).

Zanik mózgu jest obserwowany u 20–50% pacjentów z padaczką. Gorgano i wsp. wykazali, że hHcy odgrywa rolę w rozwoju zaniku mózgu w tej grupie chorych [12]. Jest to bardzo atrakcyjna hipoteza, tym bardziej, że stężenie Hcy można łatwo skorygować przyjmowaniem kwasu foliowego oraz innych witamin z grupy B. W najnowszych badaniach okazało się, że związek między podwyższonym stężeniem Hcy i chorobami naczyniowymi lub zanikiem nie jest dostatecznie dowiedzony. Bazzano w swojej metaanalizie opartej na dużym randomizowanym kontrolowanym badaniu wykazał, że włączenie do leczenia kwasu foliowego i witamin z grupy B (które zmniejszały stężenie Hcy) nie zapobiegało udarom mózgu i rozwojowi choroby wieńcowej serca, a hipoteza o wpływie hHcy na zanik mózgu u chorych z padaczką przewlekłe leczonych lpp nadal pozostaje dylematem medycznym [54].

HOMOCYSTEINA A OSTEOPOROZA U CHORYCH Z PADACZKĄ

Utrata masy kostnej spowodowana stosowaniem lpp sprzyja rozwojowi osteoporozy, która jest przy-

czyną złamań kości (dwukrotnie częściej u osób z padaczką niż w populacji ogólnej). Do wystąpienia objawów osteoporozy dochodzi już po 2 latach ekspozycji na lpp. W szczególności problem ten dotyczy pacjentów leczonych PHT, CBZ, PB, PRM, OXC, GBP a w mniejszym stopniu VPA i LTG, osób młodych, którzy są leczeni od dzieciństwa oraz kobiet w okresie postmenopauzalnym [4, 6, 13]. Dotychczas uważano, że przyczyną utraty masy kostnej u chorych z padaczką są lpp, które zmniejszają aktywność metabolizmu witaminy D, upośledzają absorpcję wapnia i zwiększają stężenie alkalicznej fosfatazy. Obecnie jednak uważa się, że również inne mechanizmy mogą odgrywać rolę w patogenezie osteoporozy związanej z lpp. Podwyższone stężenie Hcy, spowodowane działaniem lpp, zaburza w tzw. powiązaniach krzyżowych (*cross-linking*) produkcję kolagenu, który bierze udział zarówno w mechanizmie inicjującym, jak i dalszym rozwoju osteoporozy [6,13]. Ponadto ważną rolę w utrzymaniu równowagi kostnej odgrywa kwas foliowy, który zachowując aktywność syntetazy tlenu azotu w kościach stymuluje aktywność osteoblastów, hamując w ten sposób katabolizm w kościach. W tym mechanizmie zmniejszone stężenie kwasu foliowego, spowodowane hHcy u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, może przyczynić się do zwiększenia ryzyka rozwoju osteoporozy. Dlatego wskazane jest wykonywanie badań densytometrycznych, oznaczanie stężenia metabolitów witaminy D i fosfatazy alkalicznej u osób przyjmujących leki przeciwpadaczkowe. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w tych badaniach zalecana jest suplementacja witaminy D w dawce 400 j/d, wapnia w dawce 1000 mg/d oraz co najmniej 1 mg kwasu foliowego u kobiet planujących ciążę.

HOMOCYSTEINA A DEPRESJA U CHORYCH Z PADACZKĄ

U pacjentów leczonych lpp często występują objawy depresji, a zwłaszcza u pacjentów leczonych PB, VGB, FB, LEV, TPM, w mniejszym stopniu VPA, CBZ. Obecność samej choroby jest często przyczyną pogorszenia sytuacji socjoekonomicznej. Lęk przed wystąpieniem kolejnego napadu czy utratą pracy może sprzyjać wystąpieniu depresji. Natomiast w patogenezie depresji znaczącą rolę odgrywają zaburzenia metabolizmu monoamin w ośrodkowym układzie nerwowym (serotoniny, dopaminy, noradrenaliny) [2,4, 16, 26]. W klinicznych i eksperymentalnych badaniach dowiedzono istnienia wspólnego (*via the*

bippterin pathway) metabolicznego szlaku dla metabolizmu kwasu foliowego, S-adenozylometioniny (SAM) i monoamin. U pacjentów z podwyższonym stężeniem Hcy stwierdza się zmniejszenie stężenia kwasu foliowego, SAM i metabolitów monoamin, co wiąże się większym nasileniem objawów, cięższym przebiegiem depresji i słabszą odpowiedzią na standardową terapię lekami przeciwdepresyjnymi. Leczenie kwasem foliowym wpływało na poprawę aktywności, inicjatywy, koncentracji, nastroju i funkcjonowania psychospołecznego [6, 30, 32, 55].

HOMOCYTEINA A CIĄŻA U KOBIET Z PADACZKĄ

Młode kobiety z padaczką przewlekłą leczone lpp powinny zostać objęte szczególną troską neurologów. Ciężarne z hHcy znajdują się w grupie ryzyka wystąpienia wielu nieprawidłowości zagrażających zarówno matce, jak i dziecku. Wzrasta ryzyko wystąpienia ciąży ekotopowej, poronień, martwych urodzeń, wad cewy nerwowej, preeklampsji, odklejanie się łożyska, przedwczesnych porodów, wrodzonych wad serca płodu, zespołu Downa, upośledzenia wzrostu wewnątrzmacicznego. Podczas ciąży dochodzi do zmniejszenia stężenia krążącej Hcy do 36% wartości sprzed ciąży. Powraca ona do wyjściowych stężeń sprzed ciąży pod koniec trzeciego trymestru. Zaburzenia te mogą wynikać z niedoboru kofaktorów, mutacji enzymów biorących udział w przemianach Hcy lub zmiany ich aktywności i wrażliwości. Wszystkie kobiety planujące ciążę oraz w pierwszym trymestrze ciąży powinny przyjmować kwas foliowy w dawce 5 mg/d [6, 14, 26].

SUPLEMENTACJA WITAMINAMI Z GRUPY B I KWASEM FOLIOWYM W LECZENIU HIPERHOMOCYSTEINEMII

Patogenne działanie zwiększonego stężenia Hcy można złagodzić farmakologicznie przez odpowiednią podaż kwasu foliowego, witaminy B12, B6, czyli przez wsparcie procesu rozkładu Hcy [6, 15, 21, 23, 39, 48, 54, 55]. Jeśli podawane są witaminy z grupy B razem z kwasem foliowym to obniżenie stężenia Hcy jest podobne, jakby pacjent otrzymywał suplementację jedynie kwasem foliowym. Wynika to z tego, że 60% siły działania wszystkich witamin ma kwas foliowy, mniejsze witamina B12 a prawie niezauważalne witamina B6. Kwas foliowy jest donorem grupy

metylowej reakcji metylacji Hcy i jest zużywany ilościowo, natomiast zarówno witamina B12, jak i B6 są tylko koenzymami i nie biorą bezpośredniego udziału w reakcjach metabolizmu Hcy. Należy jeszcze nadmienić, że witamina B12 ulega kumulacji i na ogół występuje w dostatecznej ilości w organizmie, natomiast nieznaczna rola witaminy B6 wynika ze zdolności organizmu do nasilania procesu remetylacji w przypadku jej niedoboru [2, 44].

W kilku badaniach [24, 37, 55, 56] wykazano, że u osób leczonych przewlekłą lpp, u których stwierdzano stężenie Hcy > 12 umol/l 30-dniowa suplementacja kwasu foliowego w dawce 0,4 mg/d oraz witaminy B6 w dawce 120 mg/d spowodowała istotny statystycznie spadek stężenia Hcy. Witaminy spowodowały normalizację metabolizmu Hcy w procesie remetylacji, natomiast częściowo tylko w procesie transsulfuracji [55].

Dowiedziano również, że u pacjentów z padaczką przewlekłą leczonych lpp ze stężeniem Hcy > 10,4 umol/l przyjmowanie suplementacji kwasu foliowego przez rok do 3 lat w dawce 5 mg/d korzystnie wpływało na poprawę funkcji poznawczych, behawioralnych i na nastrój [4, 32, 33, 53, 57]. Natomiast Apeland i wsp. wykazali, że suplementacja kwasem foliowym, witaminą B12 i B6 u pacjentów z hHcy indukowaną lpp, zmniejsza stężenie Hcy i wpływa pobudzająco na endotelium, co może mieć neuroprotektoryjny wpływ na choroby naczyniowe [55].

Obecnie brakuje konsensusu co do zalecanych dawek witamin w terapii hHcy. Według publikowanych danych przyjmowanie kwasu foliowego w dobowej dawce od 0,5 do 5 mg znacząco zmniejsza stężenie Hcy o 25–42% [4, 35, 46, 54], witaminy B12 w dawce 100–900 ug zmniejsza stężenie tylko o 15% a witaminy B6 w dawce 6–25 mg nie wywiera istotnego wpływu na stężenie Hcy. W praktyce często podawane są nawet kilkakrotnie wyższe dawki [58].

Chorzy przyjmujący leki są poddawani zarówno terapeutycznemu działaniu leku, jak i towarzyszącym w różnym nasileniu objawom niepożądanym wynikającym z działania samego leku lub z interakcji lekowych. Badania potwierdzają, że CBZ, PHT, PB i PRM, VPA, LTG są również antagonistami kwasu foliowego [4]. Istotną również implikacją kliniczną jest zmieniona farmakokinetyka PHT u osób leczonych PHT i przyjmujących suplementację kwasem foliowym. U tych chorych ryzyko napadu jest większe ze względu na mniejsze stężenie leku spowodowane interakcją lekową [56].

Z piśmiennictwa wynika również, że długotrwała redukcja stężenia Hcy powodowana suplementacją witaminami z grupy B oraz kwasu foliowego może:

- nie mieć korzystnego wpływu na rozwój chorób naczyniowych [10, 11],
- wpływać prewencyjnie na przerost dziąseł u dzieci leczonych PHT [56],
- zwiększać ryzyko rozwoju procesów nowotworzenia u osób przyjmujących kwas foliowy [58] oraz witaminę B12 (SEARCH Collaborative Group 2010) [59],
- nie wpływać na przebieg udaru mózgu; wystąpienie kolejnego incydentu udarowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – wyniki badania HOPE-2, *Heart Outcomes Prevention Evaluation*) [11] oraz *Norwegian Vitamin*, NORVIT [10].

PODSUMOWANIE

Bogate piśmiennictwo wskazuje na zainteresowanie badaczy oznaczaniem stężenia homocysteiny w wielu chorobach. Łagodna hHcy jest zwykle stwierdzana u osób chorujących na padaczkę przyjmujących leki starej generacji (CBZ, PHT, PRM, PH, VPA) przez wiele lat, jednak już roczna terapia powoduje podwyższenie stężenia Hcy we krwi, co jest dowodem na to, że to lpp odgrywają rolę w rozwoju hiperhomocysteinemii a nie sama choroba. Natomiast leki nowej generacji, takie jak TPM i OXC mogą powodować hiperhomocysteinemię, podczas gdy LTG i LEV nie wpływają na stężenie Hcy. Wynika to z metabolizmu tych leków oraz sposobu oddziaływania na metabolizm Hcy.

Znajomość omawianych w publikacji klinicznych konsekwencji hHcy jest bardzo istotna. Liczne dotychczasowe badania wyjaśniły patomechanizmy powstawania hHcy i obecnie już wiadomo, że to określone lpp wpływają na metabolizm Hcy i dlatego uważa się, że w codziennej praktyce istnieje konieczność oznaczania stężenia Hcy, kwasu foliowego i witaminy B12 w wybranych przypadkach klinicznych a nie u wszystkich chorych na padaczkę. Hcy może być markerem różnych stanów chorobowych komplikujących terapię lpp. Hcy jest łatwo oznaczalna, wobec czego mogłaby umożliwić wczesną identyfikację zmian (przed wystąpieniem choroby), ocenę rokowań i skuteczności działań profilaktycznych i terapeutycznych. Z przedstawionych badań wynikają również implikacje terapeutyczne. Suplementacja kwasem foliowym i witaminą B12 powinna być uwzględniona w terapii chorych z padaczką leczonych lpp. Badania potwierdzają skuteczne obniżenie stężenia Hcy. Należy jednak stosować te leki z rozwagą. Najnowsze wyniki badań klinicznych nie wykazały wpływu kwasu fo-

liowego w prewencji chorób sercowo-naczyniowych lub wręcz szkodliwy jego wpływ na rozwój procesów nowotworowych.

Potrzebne są również prospektywne badania, które oceniłyby znaczenie kliniczne suplementacji witamin na występowanie objawów depresji i częstość napadów padaczkowych. W przyszłości kliniczne, farmakologiczne oraz genetyczne badania mogą wyjaśnić i obiektywnie zmierzyć, czy witaminowa suplementacja zmniejszająca stężenia Hcy u pacjentów leczonych lpp ograniczy lub wyeliminuje ryzyko rozwoju chorób ośrodkowego układu nerwowego. Działania prewencyjne u chorych z padaczką powinny być ukierunkowane na edukację, prowadzącą do zmiany zachowań promujących zdrowy styl życia.

PIŚMIENNICTWO

1. Tan TY, Lu CH, Chuang HY, Lin TK, Liou CW, Chang WN, Chuang YC. Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia*. 2009; 50: 1579-1586.
2. Jakubas T, Michalska-Jakubas M, Łukawski K, Janowska A, Czuczwar S. Atherosclerosis risk among children taking antiepileptic drugs. *Pharmacological Reports*. 2009; 61: 411-423.
3. Rosche J, Uhlmann C, Froscher W. Low serum folate levels as a risk factor for depressive mood in patients with chronic epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003; 15: 64-66.
4. Obeid R, Mc Caddon A, Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45: 1590-1606.
5. Refsum H, Smith D, Ueland P, Nexø E, Clarke R, McPartin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartin C, Scott J. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clinical Chemistry*. 2004; 50 (1): 3-32.
6. Herrmann W, Herrmann HM, Obeid R. Hyperhomocysteinemia: A Critical Review of Old and New Aspects. *Current Drug Metabolism*. 2007; 8: 17-31.
7. Cleary JO, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet*. 2004; 10:1184-1186.
8. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007; 76: 113-123.
9. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007; 74: 183-192.
10. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K. NORVIT Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1578-1588.
11. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J Jr. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1567-1577.
12. Gorgone G, Caccamo D, Pisani L, Curro M, Parisi G, Oteri G, Intile R, Rossini P, Pisani F. Hyperhomocysteinemia in patients with epi-

- lepsy: Does it play a role in the pathogenesis of brain atrophy? A preliminary report. *Epilepsia*. 2009; 50: 33-36.
13. Elliott J, Jacobson M, Haneef Z. Homocysteine and bone loss in epilepsy. *Seizure*. 2007; 16: 22-34.
 14. Kampman M. Folate status in women of childbearing age with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007; 75: 52-56.
 15. Morrell M. Folic acid and epilepsy. *Epilepsy Currents*. 2002; 2 (2): 31-34.
 16. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MWP, Reynolds EH. Homocysteine, folate methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69: 228-232.
 17. Hermann BD, Seiderberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia*. 2000; 41: S31-S41.
 18. Kubova H, Folbergrova J, Mares P. Seizures induced by homocysteine in rats during ontogenesis. *Epilepsia*. 1995; 36: 750-756.
 19. Ono H, Sakamoto A, Mizoguchi N, Sakura N. The C677 mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene contributes to hyperhomocysteinemia in patients taking anticonvulsants. *Brain Dev*. 2002; 24: 223-226.
 20. Semmler R. Antiepileptic drugs and MTHFR polymorphisms influence hyperhomocysteinemia recurrence in epileptic patients. *Epilepsia*. 2007; 48: 1990-1994.
 21. Siniscalchi A, Manusco F, Gallelli L, Ibbadu G, Mercuri N, De Sarro G. Increase in plasma homocysteine levels induced by drug treatments in neurologic patients. *Pharmacological Res*. 2005; 52: 376-376.
 22. Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, Ozdamar O, Coker I, Tophas M. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, Vitamin B12, folic acid and Vitamin B6. *Seizure*. 2006; 15: 79-85.
 23. Bochyńska A, Lipczyńska-Łojkowska W, Gugala-Iwaniuk M, Lechowicz W, Restel M, Graban A, Lipska B, Ryglewicz D. The effect of vitamin B supplementation on homocysteine metabolism and clinical state of patients with chronic epilepsy treated with carbamazepine and valproic acid. *Seizure*. 2012; 21: 276-281.
 24. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B, Frehn W, Rieser P, Walter-Sack I. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia*. 1999; 40: 345-350.
 25. Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, Zhang Y, Bjorke-Monsen AL, Schneede J. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677→T polymorphism. *Clin Chem*. 2000; 46 (8): 1065-1071.
 26. Reynolds EH. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet*. 2006; 2: 473-48.
 27. Caccamo D, Condello S, Gorgone G, Crisafulli G, Belcastro V, Gennaro S, Striano P, Pisani F, Ientile R. Screening for C677T and A1298C MTHFR polymorphisms in patients with epilepsy and risk of hyperhomocysteinemia. *Neuromolecular Med*. 2004; 6: 117-126.
 28. Belcastro V, Gaetano G, Italiano D, Oteri G, Caccamo D, Pisani L, Striano P, Striano S, Ientile R, Pisani F. Antiepileptic drugs and MTHFR polymorphisms influence hyperhomocysteinemia recurrence in epileptic patients. *Epilepsia*. 2007; 48: 1990-1994.
 29. Yoo JH, Hong SB. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a determinant of hyperhomocysteinemia in epileptic patients receiving anticonvulsants. *Metabolism*. 1999; 48: 1047-1051.
 30. Vilaseca MA, Monros E, Arthuch R, Colomé C, Farré, Valls C, Cardo E, Pineda M. Anti-epileptic drug treatment in children: hyperhomocysteinemia. B-vitamins and the 677C→T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Paediatr Neurol*. 2000; 4: 269-77.
 31. Mischoulon D, Fava M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 1158-61S.
 32. Papakostas GT, Peterson T, Lebowitz BD, Mischoulon D, Ryan JL, Nierenberg AA, Bottiglieri T, Alpert JE, Rosenbaum JF, Fava M. The relationship between serum folate, vitamin B12, and homocysteine levels in major depressive disorder and the timing of improvement with fluoxetine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005; 8(4): 1-6.
 33. Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol*. 2005; 19: 59-65.
 34. Bialer M, Johannessen S, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eliat Conference. *Epilepsy Res*. 2009; 83: 1-43.
 35. French JA, Gidal EB. Antiepileptic drug interaction. *Epilepsia*. 2000; 41 (suplement 8): 30-36.
 36. Patsalos PN. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2002; 43: 365-389.
 37. Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res*. 2000; 41: 253-257.
 38. Karabiber H, Somnezgoz E, Ozerol E, Yakinici C, Otlu B, Yologlu S. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, Vitamin B12, and folic acid. *Brain Dev*. 2003; 25: 113-115.
 39. Humer M, Ausserer B, Graninget G, Hubmann M, Humer C, Schlachter K, Tscharre A, Ulmer H, Simma B. Hyperhomocysteinemia in children treated with antiepileptic drugs in normalized by folic acid supplementation. *Epilepsia*. 2005; 46: 1677-1683.
 40. Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem*. 1997; 43: 690-692.
 41. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Res*. 2001; 47: 27-35.
 42. Krause KH, Bonjour JP, Berlit P, Kynast G, Schmidt-Gayk H, Schellenberg B. Effect of long-term treatment with antiepileptic drugs on the vitamin status. *Drug Nutr Interact*. 1988; 5: 317-343.
 43. Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res*. 2000; 41: 253-257.
 44. Belcastro V, Striano P, Gorgone G, Costa C, Ciamao C, Caccamo D, Pisani L, Oteri G, Marciani M, Aguglia U, Stiano S, Intile R, Calabresi P, Pisani F. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2010, 51 (2): 274-279.
 45. Gidal B, Tamura T, Hammer A, Young A. Blood homocysteine, folate and Vitamin B-12 concentrations in patients with epilepsy receiving lamotrigine or sodium valproate for initial monotherapy. *Epilepsy Res*. 2005; 64: 161-166.
 46. Bialer M, Dose DR, Murthy B, Curtin C, Wang SS, Twyman RE, Schwabe S. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43: 763-780.
 47. Bazzano A, Reynolds K, Holder KN, He JE. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 296: 2720-2726.
 48. Belcastro V, Striano P. Antiepileptic drugs, hyperhomocysteinemia and B-vitamins supplementation in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*. 2012; 102: 1-7.
 49. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RB, Vefring H, Kristensen O. Folate, homocysteine and methionine loading in patients on carbamazepine. *Acta Neurol. Scand*. 2001; 103 (5): 294-299.

50. Kishi T, Fujita N, Eguchi T, Ueda K. Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *J Neurol Sci.* 1997; 145: 109-112.
51. Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, Fujita N, Nomura S, Ueda H, Sakura N, Ueda K. Plasma total homocysteine concentrations in epileptic patients taking anticonvulsants. *Metabolism.* 1997; 46: 959-962.
52. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet.* 2003; 2: 473-481.
53. Abou-Saleh M, Coppen A. Folic acid and the treatment of depression. *J Psychosom Res.* 2006; 61 (3): 285-287.
54. Campbell NR. How safe are folic acid supplements? *Arch Intern Med.* 1996; 156 (15): 1638-1644.
55. Apeland T, Mansoor MA, Pentieya K, McNulty H, Seljeflot I, Strandjord RP. The effect of B-vitamins on hyperhomocysteinemia in patients on antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2002; 51: 237-247.
56. Arya R, Gulati S, Kabra M, Sahu JK, Kalra V. Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. *Neurology.* 2011; 76: 1338-1343.
57. Durga J, van Boxtel PJ, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomized, double blind, controlled trial. *Lancet.* 2007; 369: 208-216.
58. Sauer J, Mason JB, Choi SW. Too much folate: a risk factor for cancer and cardiovascular disease? *Curr Opin Clin Nutr. Matab Care.* 2009; 12: 30-36.
59. Search Collaborative Group. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA.*

Nadesłano/Submitted: 5.08.2013. Zrecenzowano/Reviewed: 9.10.2013. Przyjęto/Accepted: 26.11.2013

*Adres/Address: Dr Anna Bochyńska, I Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii,
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: abochyn@ipin.edu.pl*