

Objawy niepożądane leków przeciwpadaczkowych

Side effects of anti-epileptic drugs

DANUTA ROŚCISZEWSKA

Z II Katedry i Kliniki Neurologii Śląskiej AM w Zabrze

STRESZCZENIE: *Przedstawiono przegląd dostępnego piśmiennictwa dotyczącego objawów niepożądanych leków przeciwpadaczkowych. Jest także dyskutowana możliwość zapobiegania negatywnym skutkom terapii przeciwpadaczkowej.*

SUMMARY: *The available literature on side effects of anti-epileptic drugs is overviewed. The possibility of preventing adverse effects of anti-epileptic drugs is also discussed.*

Słowa kluczowe: leki przeciwpadaczkowe/objawy niepożądane

Key-words: anti-epileptic drugs/side-effects

Przyjąć ogólnie można, że nie ma leków całkowicie obojętnych dla ustroju. Problem ten ma zwłaszcza znaczenie dla chorób przewlekłych, w których leki trzeba stosować przez wiele lat. W padaczce 2/3 zachorowań przypada na wiek dziecięcy i młodzieńczy, więc w wielu przypadkach chorzy otrzymują leki nawet przez kilkadziesiąt lat. Objawy niepożądane, będące wynikiem indywidualnej obniżonej tolerancji na dany lek, mogą wystąpić już przy rozpoczęciu leczenia lub w trakcie dłuższej trwającej terapii, wskutek zmiany wrażliwości na lek stosowany w dawce terapeutycznej.

Zmiana wrażliwości na dany lek i wystąpienie objawów niepożądanych mogą być wywołane różnymi czynnikami, do których zaliczyć należy choroby wątroby i nerek, prowadzące do zaburzenia w metabolizowaniu i wydalaniu leku. Objawy niepożądane mogą być także wywołane interakcją leków, a więc prawdopodobieństwo ich wystąpienia wzrasta przy stosowaniu politerapii. W niektórych przypadkach może odgrywać rolę czynnik genetyczny. Opisywano rodzinne występowanie obniżonej tolerancji na leki i częstsze pojawianie się objawów niepożądanych.

Wiele leków może na początku leczenia wywoływać takie same objawy jak senność i

zmiany skórne w postaci wysypki, natomiast stopień oddziaływania leków na poszczególne układy może być różny. Przykładem tu może być przerost dziąseł wywołany przez fenytoinę.

WPŁYW NA UKŁAD NERWOWY I STAN PSYCHICZNY

Jednym z częstszych objawów niepożądanych związanych z podawaniem fenytoiny są objawy mózdkowe o różnym nasileniu (cerebellopatia). Objawy te cofają się zazwyczaj po zmniejszeniu dawki. Po primidonie i fenytoinie stwierdzono występowanie zespołów przedśionkowych oraz przedśionkowo-mózdkowych. Występowanie neuropatii obserwowano zarówno po leczeniu fenytoiną jak i karbamazepiną. Schwartzman i Leplik opisali objawy oftalmoplegii u chorego leczonego karbamazepiną.

Występowanie ruchów mimowolnych może być następstwem stosowania fenytoiny i karbamazepiny, jak również kwasu walproinowego. Objawy pozapiramidowe o cechach zespołu parkinsonowskiego tłumaczy się blokującym receptory dopaminoergiczne działaniem fenytoiny. Objawy te nie są częste, mają niewielkie nasilenie i są zazwyczaj następstwem politerapii.

Wiele spostrzeżeń dotyczy wpływu leków na stan psychiczny. Od dawna już zauważono, że chorzy leczeni z powodu padaczki często skarżą się na zaburzenia pamięci. Stosowanie zwłaszcza fenobarbitalu i fenytoiny może prowadzić do obniżenia sprawności intelektualnej. Oxley i wsp. stwierdzali, w oparciu o testowe badania psychologiczne, poprawę w funkcjonowaniu intelektualnym w krótki czas po zredukowaniu dawki fenobarbitalu, a Trimble i Thompson - po wycofaniu się z politerapii.

Zaburzenia zachowania, takie jak: rozdrażnienie, nadpobudliwość, zmiany osobowości, opisywano po różnych lekach przeciwpadaczkowych.

Objawy te mogą występować zwłaszcza u dzieci leczonych fenobarbitem. O reakcjach psychotycznych wywołanych różnymi lekami przeciwpadaczkowymi donoszono w przypadkach kazuistycznych.

WPŁYW NA UKŁAD HEMOLITYCZNY I LIMFATYCZNY

Dawno już opisywano możliwość wystąpienia podczas leczenia padaczki różnego typu niedokrwistości. Według autorów skandynawskich, zaburzenia hemolityczne mogą pojawiać się u 12% leczonych. Stwierdzono występowanie anemii megaloblastycznej po fenytoinie i primidonie, a niedokrwistości aplastycznej po karbamazepinie. W związku z występowaniem podczas leczenia przeciwpadaczkowego niedokrwistości, wysunął się problem stosowania kwasu foliowego. Obecnie uważa się, że w przypadkach z objawami niedokrwistości leczonych fenytoiną powinno się stosować kwas foliowy, tym bardziej, że lek ten obniża poziom kwasu foliowego.

Zmiany hemolityczne, jak leukopenia i trombocytopenia o słabym nasileniu, mogą występować podczas dłuższej terapii przeciwpadaczkowej, bez objawów klinicznych. Obserwowano także przedłużony czas krwawienia przy stosowaniu kwasu walproinowego.

Pod wpływem leków przeciwpadaczkowych może dojść do przerostu gruczołów limfatycz-

nych, w niektórych przypadkach przypominającego chorobę Hodkina. Zmiany te mogą występować pod wpływem fenytoiny oraz karbamazepiny i cofają się zazwyczaj po zmianie leczenia.

WPŁYW NA FUNKCJE WĄTROBY

Wiele leków przeciwpadaczkowych wpływać może na metabolizm enzymów wątroby. Zmiany te wywoływane głównie przez kwas walproinowy mogą występować u około 30% leczonych, są w większości łagodne i przejściowe. Ciężkie uszkodzenia wątroby z niepomyślnym zejściem występują głównie u dzieci leczonych kwasem walproinowym.

Binek i wsp. podali, że do 1988 roku przedstawiono w piśmiennictwie 112 takich przypadków, wśród których dzieci poniżej 10 r. ż. stanowiły 73% pacjentów. Przyczyna występowania tych zmian pozostaje nadal niejasna, tym bardziej, że uszkodzenia wątroby występowały nawet przy niskich poziomach kwasu walproinowego w surowicy.

ZMIANY METABOLICZNE

Karbamazepina może mieć bezpośrednie działanie antydiuretyczne prowadzące do retencji wody. Kwas walproinowy wyzwalając może hyperamonemię i w przypadkach, w których występują kliniczne objawy, jak utrata apetytu, spadek wagi, zaburzenia świadomości, należy przerwać leczenie.

Ostatnio coraz więcej ukazuje się doniesień o pojawieniu się niedoboru karnityny u chorych leczonych kwasem walproinowym z zaleceniem uzupełnienia leczenia podawaniem L-karnityny. Niedobór karnityny częściej występuje u dzieci.

Fenytoina natomiast podawana dożylnie może zwiększać poziom glukozy, o czym należy pamiętać przy leczeniu chorych na cukrzycę.

WPŁYW NA UKŁAD HORMONALNY

Pod wpływem leków przeciwpadaczkowych może dochodzić do zmiany w ilościach hormo-

nów przysadkowych (prolaktyna, hormon wzrostu i hormony tropowe) oraz obwodowych gruczołów wewnątrzwydzielniczych. Przypuszcza się, że zmiany te mogą być wywołane oddziaływaniem leków na wydzielanie hormonów, proces wiązania z białkami lub indukowanie systemów enzymatycznych przyspieszające metabolizowanie hormonów. Stwierdzono zarówno u dorosłych, jak i u dzieci leczonych z powodu padaczki, wzrost poziomu prolaktyny a niedobór hormonu wzrostu. Stężenia tropowych hormonów przysadkowych (ACTH, TSH, FSH, LH) oraz hormonów gruczołów obwodowych (T3, T4, testosteron, progesteron, estrogeny i kortyzol) były obniżone w stosunku do wartości w grupach kontrolnych. Wpływ na ilości hormonów miała zwłaszcza politerapia, ponieważ u osób leczonych kilkoma lekami poziomu hormonów były niższe. Kliniczne objawy niewydolności hormonalnej nie występują często, jednakże obniżony poziom hormonów gonadowych może być przyczyną zmniejszonej potencji u mężczyzn i obniżonej płodności u kobiet.

WPŁYW NA UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

U chorych leczonych fenytoiną stwierdzano w 25% przypadków obniżenie poziomu IgA, natomiast karbamazepina może obniżać również poziom IgM. U chorych przez dłuższy czas leczonych lekami przeciwpadaczkowymi dochodzi do zmniejszenia liczby limfocytów T. Zmienione reakcje immunologiczne stosunkowo rzadko dają objawy kliniczne, a związek przyczynowy z podawanymi lekami nie zawsze daje się ustalić.

WPŁYW NA POZIOM WITAMIN

Oddziaływanie na poziom witaminy D mają takie czynniki jak gospodarka wapniowa, dieta i ekspozycja na słońcu. Fenytoina, karbamazepina i barbiturany mogą spowodować niedobór witaminy D przez skrócenie jej okresu półtrwania lub wzrost wydalania metabolitów. U chorych leczonych fenytoiną, zwłaszcza u dzieci, stwierdzono niedobór witaminy D i wapnia, co

powodowało rozmiękanie kości (osteomalacja). W tych przypadkach uzasadnione może być doustne podawanie witaminy D3.

Nie można pominąć wpływu fenytoiny i kwasu walproinowego na poziom witaminy K. Obserwowano występowanie skłonności do krwawień u noworodków matek leczonych z powodu padaczki. W związku z tym zaleca się podawanie przed porodem witaminy K w małych dawkach.

WPŁYW NA STĘŻENIE PIERWIASTKÓW ŚLADOWYCH

U chorych leczonych różnymi lekami stwierdzono spadek stężenia miedzi w surowicy, w mniejszym stopniu obniżenie poziomu cynku. Kaji i wsp. wykazali znamienne spadek poziomu miedzi u dzieci leczonych kwasem walproinowym bez manifestacji klinicznej. Na modelach doświadczalnych wykazano u zwierząt otrzymujących kwas walproinowy spadek poziomu także innych pierwiastków śladowych.

Jak wynika z przedstawionego w dużym skrócie wpływu leków przeciwpadaczkowych na różne układy, pojawienie się objawów niepożądanych związanych z terapią przeciwpadaczkową jest stosunkowo częste.

Z drugiej strony problem występowania tych objawów nie zawsze jest całkiem jasny. Uwzględnić bowiem należy także wpływ na różne funkcje organizmu samych napadów, jak i czynnika etiologicznego wywołującego padaczkę. Np. zaburzenia intelektu w niektórych przypadkach mogą być wynikiem częstych napadów jak i uszkodzenia strukturalnego mózgu, a zmiany zachowania mogą być reakcją na oddziaływanie środowiska.

Występowanie objawów niepożądanych związanych z lekami przeciwpadaczkowymi skłania do podjęcia sposobów ich zapobiegania. Wprowadzenie w ostatnich latach preparatów o przedłużonym działaniu i powolnym uwalnianiu leku z bardziej stabilnym poziomem w surowicy, może przyczynić się do zmniejszenia negatywnych skutków terapii. W 1990 r. Person i wsp. wykazali u chorych otrzy-

mujących karbamazepinę retard znacznie rzadsze występowanie objawów niepożądanych (ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia w widzeniu i koordynacji) w porównaniu do pacjentów leczonych formą konwencjonalną. Autorzy wykonali badania przy zastosowaniu podwójnej ślepej próby i standaryzowanych kwestionariuszy, wypełnianych przez chorych po trzech miesiącach leczenia.

W oparciu o powyższą obserwację można sądzić, że wprowadzenie na większą skalę preparatów o przedłużonym działaniu pozwoli w znacznym stopniu zmniejszyć negatywne następstwa leczenia padaczki.

Piśmiennictwo u Autorki

*Adres: Prof. Danuta Rościszewska, II Katedra i Klinika Neurologii Śląskiej AM,
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze*