

Agnieszka Karp-Majewska, Bożena Adamkiewicz

Received: 03.05.2010

Accepted: 18.05.2010

Published: 30.06.2010

Wpływ leków przeciwpadaczkowych na wskaźniki występowania osteoporozy

The influence of antiepileptic drugs on the indications of osteoporosis

Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Udarowym i Wczesną Rehabilitacją Neurologiczną, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

Adres do korespondencji: Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Udarowym i Wczesną Rehabilitacją Neurologiczną,

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: 42 689 53 61, e-mail: neuro_ewa@tlen.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Osteoporoza jest uogólnioną chorobą szkieletu, charakteryzującą się niską masą kostną i zaburzeniem jego mikroarchitektury, prowadzącą do obniżenia wytrzymałości mechanicznej kości oraz zwiększenia podatności na złamania. Do istotnych czynników prowadzących do osteoporozy należy przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych. Padaczka często ujawnia się u osób młodych i wymaga długotrwałego leczenia. Konieczne jest zatem wczesne rozpoznanie zaburzeń w metabolizmie kości i wdrożenie odpowiedniej profilaktyki lub leczenia. Za standard diagnostyki osteoporozy uchodzi obecnie badanie gęstości mineralnej kości (BMD) metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DEXA). Jest to jednak badanie ujawniające obraz osteoporozy na tyle zaawansowanej, że jej przebieg trudno już odwrócić. Dlatego konieczne jest poszukiwanie nowych, bardziej czułych metod diagnostycznych, takich jak markery obrotu kostnego. Badania zostały przeprowadzone u 100 pacjentów w wieku 20-50 lat chorujących na padaczkę powyżej 2 lat oraz 40 osób z grupy kontrolnej dobranych odpowiednio pod względem wieku i płci, nieobciążonych innymi schorzeniami. Pacjentom tym wykonywano DEXA oraz oznaczenia markerów obrotu kostnego w surowicy krwi: C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX) oraz osteokalcyny. Wnioskuje się, iż stosowanie przewlekle leków przeciwpadaczkowych w znaczący sposób wpływa na obniżenie gęstości tkanki kostnej. Zależność ta jest proporcjonalna do długości stosowania leków oraz ich rodzaju. Najbardziej czułym markerem w rozpoznawaniu zaburzeń metabolizmu kostnego u pacjentów leczonych AED poniżej 6 lat jest białko CTX, zaś u osób leczonych dłużej niż 6 lat – DEXA. Największe zmiany tkanki kostnej stwierdzono u pacjentów leczonych fenytoiną.

Słowa kluczowe: osteoporoza, leki przeciwpadaczkowe, markery obrotu kostnego, absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego

Summary

Osteoporosis is a generalized disease of the skeleton, characterized by low bone mineral density and disturbance of microarchitecture, leading to a lower mechanical endurance of bones and enlargements of susceptibility to fractures. One of the most significant features leading to osteoporosis is treatment with AED. Epilepsy usually reveals at young and needs long treatment. For the early diagnosis of osteoporosis the most important is estimation of real reduction of bone mineral density (BMD). Nowadays the most popular diagnostic method is dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). Yet it reveals advanced level of osteoporosis, which cannot be reversed. Thus there is a need for diagnosis development of new markers of bone metabolism: markers of bone formation and bone resorption. The studies were conducted in group 100 patients aged 20-50 treated over 2 years with AED and in the control group – 40 persons properly chosen in respect to age and sex. The patients were examined by DEXA and bone markers: CTX (collagen type and cross-linked C-telopeptide) and oste-

ocalcin. The persons suffering from other diseases or intaking different specimens affecting bone metabolism were eliminated from both groups. **Results:** Long-term intake AED considerably affects the decrease of BMD. It takes only few years of AED intake for the patients to develop osteopenia or osteoporosis. CTX is the most sensitive marker in patients treated below 6 years, while DEXA is most sensitive in patients treated longer than 6 years. The biggest changes in bone metabolism were found in patients treated with phenytoin.

Key words: osteoporosis, antiepileptic drugs, bone markers, dual energy X-ray absorptiometry

WSTĘP

Padaczka jest przewlekłą chorobą ujawniającą się bardzo często u młodych osób i wymagającą długotrwałego leczenia. Stosowane leki przeciwpadaczkowe w dużej mierze powodują wyeliminowanie napadów bądź zmniejszenie ich częstości, niemniej jednak wywołują również objawy uboczne.

Dodatковым utrudnieniem jest to, że leki przeciwpadaczkowe muszą być stosowane przewlekłe i powodują kolejne objawy niepożądane. Są one doskonale znane lekarzom neurologom zalecającym terapię. Stosunkowo rzadko zwraca się natomiast uwagę na wpływ leków przeciwpadaczkowych na metabolizm kostny.

Ma to istotne znaczenie szczególnie u osób młodych. Jak powszechnie wiadomo, padaczka rozpoczyna się często w okresie intensywnego wzrastania – dzieciństwa, dojrzewania lub wczesnej dojrzałości. Konsekwencją leczenia jest więc ciągły wpływ na tkankę kostną w tym czasie. Często zdarzają się pacjenci, u których mimo stosowania leczenia występują napady, co zmusza do kontynuowania farmakoterapii, niejednokrotnie przez kilkanaście lub kilkadziesiąt lat. Przez ten czas wpływ leków na tkankę kostną jest znaczący. Konieczne jest zatem znalezienie odpowiednich leków ograniczających napady, mających jednocześnie minimalny negatywny wpływ na tkankę kostną.

W przedstawionych przez nas badaniach poruszany jest temat stosunkowo nowy w epileptologii. Choć pierwsze doniesienia o możliwym ryzyku złamań kości pod wpływem terapii przeciwpadaczkowej pojawiły się już w latach 60.⁽¹⁾, przez wiele kolejnych lat w literaturze medycznej zagadnienie to nie było analizowane. W latach 90. opublikowane zostały jedynie pojedyncze artykuły dotyczące zwiększonego ryzyka złamań u pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe. Nie przedstawiano w nich jednak wyników badań diagnostycznych. Dopiero w ostatnim dziesięcioleciu nastąpił znaczący wzrost zainteresowania tą tematyką. Ponieważ zdecydowana większość tych publikacji opierała się jedynie na badaniach densytometrycznych oraz oznaczeniach stężenia w surowicy krwi parathormonu czy 25-OH cholekalcyferolu, badania własne wynikały z potrzeby poszukiwania bardziej czułych metod oznaczania metabolizmu kostnego, jakimi są markery obrotu kostnego. W prezentowanej pracy oceniano zarówno gęstość tkanki kostnej na podstawie badania densytometrycznego, jak i procesy przebudowy kostnej na podstawie oznaczeń markerów kościotworzenia i kościoreorpcji.

Obecnie metodą powszechnie stosowaną w diagnostyce osteoporozy jest badanie densytometryczne metodą absorpcjometrii wiązek promieniowania rentgenowskiego o dwóch różnych energiach (*dual energy X-ray absorptiometry*, DEXA). Technika ta ujawnia jednak zaawansowany obraz zmian kostnych, które trudno cofnąć. Istnieje zatem potrzeba znalezienia takich metod diagnostycznych, które pozwolą na stwierdzenie nieprawidłowych zmian w metabolizmie tkanki kostnej we wczesnym etapie leczenia, umożliwiając tym samym szybkie im przeciwdziałanie. Metodą taką jest oznaczanie markerów obrotu kostnego. Są to wysoce swoiste białkowe fragmenty elementów strukturalnych kości lub produkty ich degradacji, uwalniane do krążenia w czasie aktywności metabolicznej osteoblastów lub osteoklastów. Poziom biochemicznych markerów obrotu kostnego stanowi wypadkową aktywności wszystkich procesów przebudowy, a ich oznaczanie pozwala na szybką ocenę tempa procesów kościotworzenia i resorpcji.

Wyróżniamy dwie podstawowe grupy markerów obrotu kostnego:

1. markery kościotworzenia:

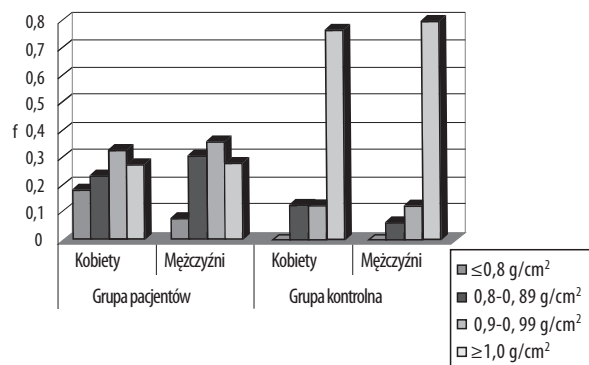
- frakcja kostna alkalicznej fosfatazy (*bone alkaline phosphatase*, b-ALP);
- osteokalcyna (*bone GLA protein*, OC);
- N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (*procollagen I amino-terminal propeptide*, PINP);
- C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (*procollagen I aminoterminal propeptide*, PICP);

2. markery resorpcji:

- pirydynolina (PYD) i dezoksypirydynolina (DPD);
- N-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (*collagen type I crosslinked N-telopeptide*, NTX);
- C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (*collagen type I crosslinked C-telopeptide*, CTX).

W przedstawianej pracy podjęto się oceny wpływu leków przeciwpadaczkowych na metabolizm kostny w oparciu o CTX oraz OC. Biorąc pod uwagę fakt, że CTX jest produktem degradacji kolagenu, wydaje się zrozumiałe, iż parametr ten może mieć znaczenie w ocenie metabolizmu kostnego. Również badana przez autorkę osteokalcyna, która jest syntetyzowana przez dojrzałe osteoblasty, a jej poziom odzwierciedla ich aktywność, stanowi niezwykle istotny parametr.

Celem pracy było zbadanie, czy stosowanie leków przeciwpadaczkowych wywiera istotny wpływ na metabolizm kostny i czy już po 2 latach ich przyjmowania zauważalne są zmiany. Istotną kwestią było również ustalenie, czy rodzaj i czas trwania



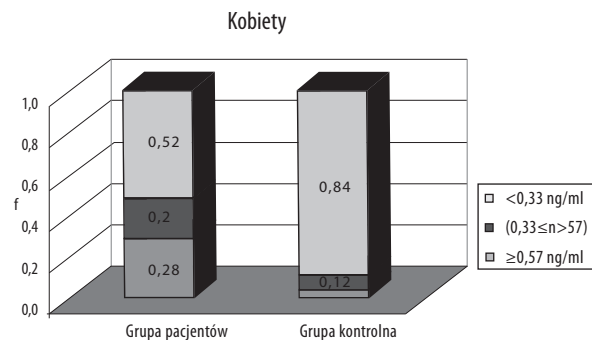
Rys. 1. Wartości BMD wśród badanych pacjentów

farmakoterapii wpływają na stan kośćca, która metoda diagnostyczna jest najbardziej czuła oraz czy istnieje korelacja między długością farmakoterapii a zmianami stwierdzanymi w poszczególnych badanych parametrach.

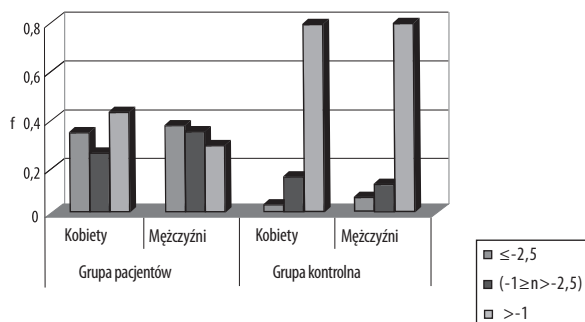
Jakkolwiek prezentowanych przez autorkę metod diagnostycznych, tj. badania densytometrycznego oraz oceny stężenia markerów kostnych, nie można bezpośrednio ze sobą porównać, to jednak końcowy efekt tych procesów jest podobny. Patologicznie podwyższony poziom markerów świadczy pośrednio o intensywnych zmianach struktury beleczek kostnych, co prowadzi do osłabienia wytrzymałości mechanicznej kości i związanych z tym złamań. Z kolei przy pomocy badania DEXA możemy stwierdzić obniżoną gęstość mineralną kości i na tej podstawie prognozować wystąpienie złamań. Porównanie badanych metod diagnostycznych jest zatem możliwe jedynie dla oceny klinicznego skutku różnorodnych procesów zachodzących w tkance kostnej.

MATERIAŁ I METODY

Badania zostały przeprowadzone w grupie 100 pacjentów chorujących na padaczkę powyżej 2 lat oraz stosujących leczenie przeciwpadaczkowe w dawkach terapeutycznych. Grupę kontrolną stanowiło 40 osób dobranych odpowiednio pod względem płci i wieku. Przedział wiekowy badanych osób wynosił 20-50 lat. Pacjenci byli badani fizykalnie oraz wykonywano im panel podstawowych badań laboratoryjnych celem wykluczenia dodatkowych schorzeń. U osób tych



Rys. 3. Porównanie wartości CTX w badanych grupach kobiet



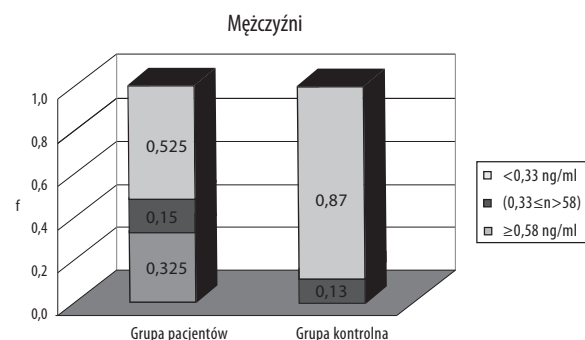
Rys. 2. Wartości T-score w badanej grupie pacjentów

przeprowadzono badanie DEXA odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz oceniano stężenie w surowicy markerów obrotu kostnego: osteokalcyny i CTX.

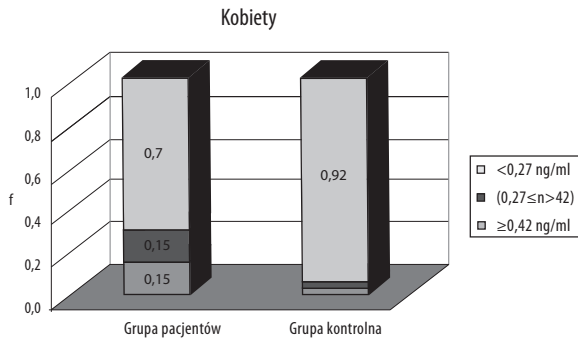
WYNIKI

Uzyskane wyniki wskazują, iż wartości gęstości mineralnej w grupie kontrolnej były zdecydowanie wyższe niż u pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe (rys. 1). Różnice te są istotne statystycznie ($p < 0,001$). Biorąc pod uwagę wartości T-score, osteoporozę możemy rozpoznać u 33% kobiet i 37,5% mężczyzn stosujących farmakoterapię lekami przeciwpadaczkowymi, osteopenię – u 25 i 35%. W grupie kontrolnej osteoporozę wykryto jedynie u 4% kobiet i 7% mężczyzn, osteopenię – odpowiednio u 16 i 13% (rys. 2). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę poziomu T-score w porównaniu grupy pacjentów z grupą kontrolną zarówno w przypadku całych grup ($p < 0,001$), jak i przy oddzielnym analizowaniu grupy kobiet i mężczyzn ($p < 0,01$). Nieprawidłowy wynik badania densytometrycznego wskazujący na osteoporozę lub osteopenię odnotowano u 64%; w grupie kontrolnej nieprawidłowe wyniki uzyskano u 20% badanych.

Spśród badanych markerów obrotu kostnego największe różnice między pacjentami a grupą kontrolną stwierdzono w oznaczeniach CTX (rys. 3, 4). Co istotne, wśród pacjentów u 48% kobiet i 47,5% mężczyzn wykazano patologicznie przyspieszony metabolizm kostny, podczas gdy w grupie kontrolnej – jedynie u 16% kobiet i 13% mężczyzn. Stwierdzono istotną



Rys. 4. Porównanie wartości CTX w badanych grupach mężczyzn



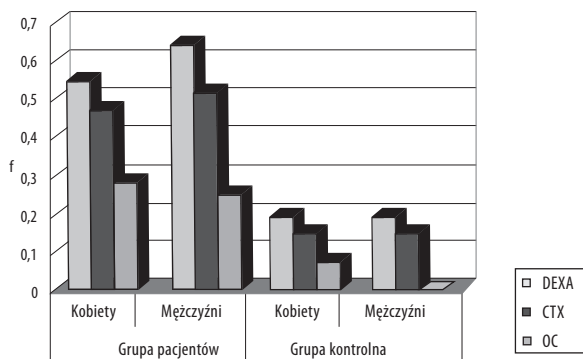
Rys. 5. Porównanie wartości OC w badanych grupach kobiet

statystycznie różnicę wyników w grupie badanej i kontrolnej w całej grupie ($p < 0,01$) oraz w grupie kobiet ($p < 0,05$). Mężczyźni nie różnili się pod tym względem w sposób istotny statystycznie ($p > 0,05$), chociaż warto i tym razem zauważyć, że wartości powyżej 0,58 występowały znacznie częściej u mężczyzn stosujących leki przeciwpadaczkowe.

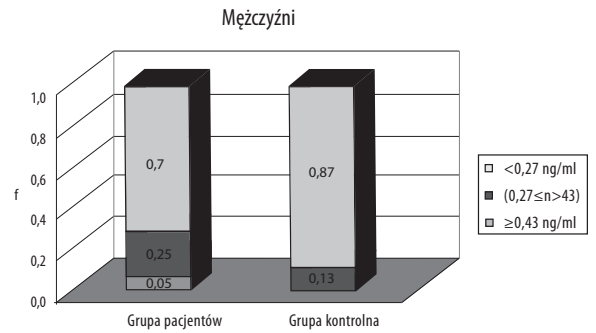
U większości badanych poziom osteokalcyny nie odbiegał od wartości normy. Zauważalne jest jednak, że w grupie pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe odsetek osób z podwyższonymi wartościami osteokalcyny był kilkakrotnie wyższy niż w grupie kontrolnej (rys. 5, 6).

W grupie pacjentów stosujących farmakoterapię lekami przeciwpadaczkowymi poniżej 6 lat zdecydowana większość, bo aż 81,25%, uzyskała prawidłową wartość T-score, u 12,5% stwierdzono osteopenię, natomiast u 6,25% – osteoporozę. W grupie pacjentów leczonych powyżej 5, a poniżej 10 lat prawidłową wartość T-score uzyskało 23% pacjentek, osteopenię rozpoznano u 45%, a osteoporozę – u 25%. Aż u połowy pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi przez 10 lat i więcej rozpoznano osteoporozę, u 27% – osteopenię; prawidłowe wartości T-score zanotowano jedynie u 17% (rys. 8).

U pacjentów długotrwale stosujących leki przeciwpadaczkowe (powyżej 10 lat) zdecydowanie najlepszą metodą okazała się densytometria. Zmiany w tej grupie stwierdzono u 79% kobiet i 87% mężczyzn. Im krócej trwała farmakoterapia, tym większe znaczenie w diagnostyce miało oznaczenie stężenia markerów obrotu kostnego (rys. 9).



Rys. 7. Wykrywalność zmian kostnych w zależności od stosowanej metody w poszczególnych grupach pacjentów



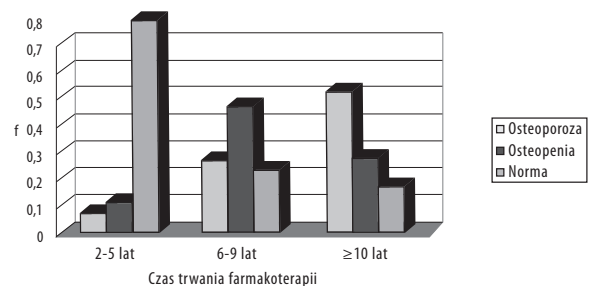
Rys. 6. Porównanie wartości OC w badanych grupach mężczyzn

Jeżeli chodzi o rodzaj stosowanej farmakoterapii, 45 przebadanych pacjentów przyjmowało tylko jeden lek, a 55 było leczonych co najmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi. Kombinacje leków były bardzo zróżnicowane, co utrudnia znacznie analizę statystyczną, ze względu na małą liczebność poszczególnych grup. Z kolei wśród pacjentów pozostających na monoterapii największe zmiany stwierdzono u osób przyjmujących fenytoinę. Zmiany w choć jednym z badanych markerów zaobserwowano u wszystkich tych pacjentów, bez względu na długość stosowanej farmakoterapii. Kolejnym lekiem mającym istotny wpływ na wartości parametrów kostnych był kwas walproinowy. Odchylenia od normy stwierdzono u 58% pacjentów przyjmujących ten lek. W grupie pacjentów leczonych przez powyżej 5 lat zmiany występowały aż u 67%.

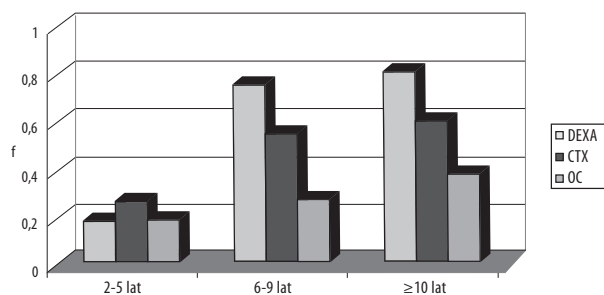
Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, iż leki przeciwpadaczkowe wpływają negatywnie na metabolizm kostny już po 2 latach ich stosowania. W celu stwierdzenia zmian kostnych konieczne jest uzupełnienie badania densytometrycznego również o badania markerów obrotu kostnego.

OMÓWIENIE

W dostępnej literaturze znaleźć można niewiele artykułów oceniających wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie markerów obrotu kostnego. Zauważalny jest jednak stopniowy wzrost zainteresowania tą tematyką.



Rys. 8. Wykrywalność osteoporozы na podstawie wartości T-score w zależności od długości stosowania farmakoterapii lekami przeciwpadaczkowymi



Rys. 9. Wykrywalność zmian kostnych z zależności od stosowanej metody i długości farmakoterapii

W większości pacjenci uważają dziś, że osteoporoza dotyka tylko kobiety, i to najczęściej starsze⁽²⁾. W przypadku osteoporozy inwolucyjnej rzeczywiście częściej spotyka się zaburzenia metabolizmu kostnego u kobiet, w osteoporozie wtórnej zmiany te dotyczą zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Z tego względu w badaniach własnych grupa pacjentów obejmowała zarówno kobiety, jak i mężczyzn. Porównując występowanie osteoporozy u poszczególnych płci, należy nadmienić, że u kobiet okres menopauzy i postmenopauzy powoduje obniżenie protekcyjnego działania hormonów na tkankę kostną. W związku z tym aby ujednolicić porównanie między poszczególnymi grupami, badana populacja obejmowała jedynie osoby poniżej 50. roku życia. Przyjęta przez autorkę granica wieku oraz wyłączenie z badania kobiet z zaburzeniami w cyklu menstruacyjnym pozwoliło w znacznym stopniu ujednolicić badaną grupę i wyeliminować wyniki fałszywie dodatnie. Jednakże wielu autorów nie stosuje tego kryterium wiekowego; chociażby Petty i wsp. badali kobiety pomiędzy 21. a 75. rokiem życia⁽³⁾. Na podstawie przeprowadzonych badań densytometrycznych zaobserwowali oni istotną różnicę pomiędzy osobami leczonymi lekami przeciwpadaczkowymi a grupą kontrolną jedynie dla grupy kobiet powyżej 40. roku życia. Trudno zatem określić jednoznacznie, czy zmiany te wynikały głównie z działania leków przeciwpadaczkowych, czy też z naturalnego obniżenia BMD z wiekiem. Należy wziąć pod uwagę fakt, że współistnienie kilku czynników ryzyka (np. wieku i stosowanej farmakoterapii) może utrudniać wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Podkreślenia wymaga również fakt, iż u osób starszych, szczególnie z wieloletnią padaczką, ograniczona jest również aktywność fizyczna, co istotnie wpływa na pogorszenie parametrów kostnych. Również inni autorzy nie ustrzegli się tego błędu⁽⁴⁾.

W literaturze znajdują się także doniesienia dotyczące dzieci. Mikatti i wsp.⁽⁵⁾ starali się wykazać wpływ leków przeciwpadaczkowych na stan kości zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Ich zainteresowanie wynikało z faktu, iż na średnio 200 000 nowych zachorowań rozpoznawanych rocznie w Stanach Zjednoczonych aż 45 000 było stwierdzanych u dzieci i młodzieży poniżej 15. roku życia⁽⁶⁾. Ma to istotne znaczenie, bowiem AED stosowane w okresie intensywnego rozwoju układu kostnego może skutkować poważnymi konsekwencjami w wieku dorosłym. Inną publikację dotyczącą osób młodych przedstawili Song i wsp. Podjęli się oni oceny wpływu długości stosowanej

farmakoterapii na BMD i markery obrotu kostnego⁽⁷⁾ u dzieci i młodzieży leczonych przez powyżej 2 lata lekami przeciwpadaczkowymi. Zauważyli, iż poziom OC był znacznie wyższy u pacjentów stosujących VPA, natomiast wartości BMD były obniżone u stosujących VPA i CBZ. Autorzy stwierdzili również ścisłą zależność wartości parametrów kostnych od długości stosowanej farmakoterapii.

Istotny jest także fakt, że w dostępnych publikacjach zdecydowana większość badań obejmuje kobiety. Jedynie nieliczne prace dotyczą grupy mężczyzn⁽⁸⁾, a przecież osteoporoza wtórna dotyka ich w podobnym stopniu. Należałoby zatem przywrócić się porównaniu częstości występowania osteoporozy u obu płci, istnieją bowiem również badania, w których zmiany częściej stwierdzane są u mężczyzn⁽⁹⁾.

Jeśli chodzi o diagnostykę osteoporozy, zasadniczą kwestią jest znalezienie metody najczulszej, najbardziej swoistej i najszybciej pozwalającej stwierdzić zmiany w kościach. Dotychczas stosowane techniki diagnostyczne, takie jak oznaczanie fosforanów, parathormonu czy stężenia wapnia w wydalonym moczu, okazały się mało swoiste. Na ich stężenie wpływa bowiem wiele czynników. Wielu spośród nich nie da się wyeliminować w celu dokładnej oceny. Niestety, na wiele testów laboratoryjnych mają wpływ również czynniki niezwiązane z metabolizmem kostnym. Przykładem może być bardzo popularne oznaczenie stężenia zjonizowanego wapnia w surowicy. Nie jest ono powszechnie zalecane ze względu na znaczną zmienność wyników zależnych zarówno od stosowanej metody, od jonoselektywności elektrod, jak i od trudności w wykonywaniu oznaczeń w warunkach beztlenowych. Na wartość oznaczeń wpływają również doraźna podaż wapnia z pożywieniem, towarzysząca wysoka podaż sodu lub stosowane leki⁽¹⁰⁾. Przykładem mogą być tu wyniki Kulak i wsp., którzy, badając grupę 58 pacjentów leczonych przez ponad 2 lata lekami przeciwpadaczkowymi, nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w zakresie poziomu wapnia, fosforanów, albumin, magnezu czy parathormonu pomiędzy pacjentami a grupą kontrolną⁽¹¹⁾.

W badaniach własnych podjęto się oceny nowoczesnych markerów obrotu kostnego i klasycznej metody rozpoznawania osteoporozy, czyli densytometrii. Wstępne badania okazały się bardzo obiecujące^(12,13). Zainteresowanie tymi markerami wynikało z potrzeby znalezienia metody bardziej czulej i swoistej niż stosowana obecnie DEXA. Badanie densytometryczne oprócz niewątpliwych zalet ma również istotne wady – nie może być stosowane zbyt często, np. w celu monitoringu leczenia (ze względu na narażenie pacjenta na dawkę promieniowania rentgenowskiego), ponadto obecne u większości osób w naszej populacji zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa mogą znacznie zafałszować wynik. Największą jednak wadą badań densytometrycznych jest fakt, że ujawniają one zmiany kostne w stopniu wysoko zaawansowanym.

Badania markerów obrotu kostnego są już dostępne w większości polskich laboratoriów, a ich cena jest zbliżona do badania DEXA.

Istotny jest także wybór odpowiedniego postępowania profilaktycznego i leczniczego. Do chwili obecnej nie wskazano jednoznacznie, jakie powinno być postępowanie lekarzy neurologów

dotyczące diagnostyki i leczenia zaburzeń kostnych u pacjentów chorujących na padaczkę. Odpowiedź na to pytanie jest bardzo trudna, bowiem nie ustalono jeszcze standardów postępowania w tej sytuacji. Na podstawie przeanalizowanej literatury można jednak wyciągnąć wniosek, że u wszystkich pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe konieczna jest diagnostyka dotycząca metabolizmu kostnego. Ponieważ dane dotyczące poszczególnych metod nie są jednoznaczne, wydaje się, iż najsluszniejszym rozwiązaniem będzie wykonanie u pacjenta zarówno badania DEXA, jak i badania markerów obrotu kostnego. Badanie DEXA da nam pojęcie, w jakim stanie jest obecnie tkanka kostna i jaki wpływ wywarło na nią wieloletnie leczenie, z kolei badanie markerów obrotu kostnego może nam powiedzieć, czy stosowane aktualnie leczenie nie powoduje zbyt nasilonego obrotu kostnego.

Decydując o włączeniu leczenia przeciwpadaczkowego, każdy neurolog powinien uprzedzić pacjenta o możliwych konsekwencjach, zalecić pacjentowi aktywny tryb życia, wyeliminowanie używek, spożywanie produktów bogatych w wapń, ekspozycję na promienie słoneczne. Leczenie osteoporozy ma na celu uniknięcie pierwszego złamania, a w przypadku jego zaistnienia – zapobiegnięcie następnym. Z kolei leczenie farmakologiczne ma na celu przede wszystkim poprawę jakości kości i zwiększenie jej wytrzymałości mechanicznej.

Nierozstrzygnięte pozostaje pytanie o to, czy włączać leczenie, jeżeli pacjent przyjmuje leki przeciwpadaczkowe, ale jeszcze nie stwierdzono u niego zaburzeń w metabolizmie tkanki kostnej. National Osteoporosis Foundation⁽¹⁴⁾ próg leczenia opiera na pomiarze BMD w kręgosłupie i końcu kości udowej. Zaleca rozpoczęcie leczenia, gdy wartość wskaźnika T-score jest niższa niż -2,0 i nie występują inne czynniki ryzyka. Drugą sytuacją jest wartość wskaźnika T-score niższa niż -1,5 i obecność innych czynników ryzyka. Z kolei kobiety powyżej 70. roku życia z dwoma czynnikami ryzyka mogą być leczone nawet bez pomiaru BMD.

Według tych wytycznych pacjenci stosujący leczenie przeciwpadaczkowe, które należy oczywiście do czynników ryzyka, oraz z wartościami T-score poniżej -1,5 muszą mieć włączone leczenie. Poniżej przedstawiamy standardy leczenia osteoporozy w Polsce według Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego⁽¹⁵⁾.

Pierwszym etapem leczenia pacjentów jest suplementacja wapnem i witaminą D⁽¹⁶⁾, kolejnym – dołączenie bisfosfonianów. Powodują one hamowanie obrotu metabolicznego tkanki kostnej, a także zwiększają gęstość mineralną oraz poprawiają własności strukturalne kości^(17,18). Dość powszechnie zalecanym postępowaniem jest także włączanie kalcitoniny. Ponieważ działa głównie na kość beleczkową, zmniejsza ryzyko złamań właśnie w obrębie kręgosłupa, natomiast jej wpływ na złamania pozakręgosłupowe jest wątpliwy. W terapii stosuje się ją głównie ze względu na efekt przeciwbólowy⁽¹⁹⁾. Stosunkowo nowym lekiem jest ranelinian strontu stosowany w terapii ze względu na podwójne działanie. Z jednej strony redukuje on resorpcję kości poprzez zmniejszenie różnicowania i aktywności osteoklastów, z drugiej stymuluje tworzenie kości przez zwiększenie replikacji preosteoblastów, prowadząc do wzrostu syntezy macierzy⁽²⁰⁾. Stosowane są obecnie również leczenie hormonalne,

na przykład hormonalna terapia zastępcza⁽²¹⁾, selektywne modulatory receptora estrogenowego⁽²²⁾ czy selektywne modulatory receptora androgenowego. Nadal jednak te metody budzą bardzo dużo kontrowersji ze względu na objawy uboczne. Dokładne informacje dotyczące profilaktyki i leczenia osteoporozy można znaleźć w zaleceniach National Osteoporosis Foundation^(14,23) lub zaleceniach Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego⁽¹⁵⁾. Podsumowując, należy stwierdzić, że u pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe należy od samego początku uzupełnić dietę o produkty bogate w wapń i witaminę D. Z kolei u chorych stosujących leczenie przez powyższą 2 lata należy przeprowadzać dokładną diagnostykę i w razie potrzeby jak najszybciej włączyć odpowiednie leczenie. Przeprowadzone badania własne odpowiadają na bardzo istotne pytania dotyczące wpływu leków przeciwpadaczkowych na metabolizm tkanki kostnej. Przede wszystkim pokazują, jak często u pacjentów chorujących na padaczkę występuje osteoporoza oraz że już po dość krótkim okresie farmakoterapii (>2 lat) mogą ujawniać się poważne zmiany w tkance kostnej. Uzyskane wyniki nie pozwalają jednak jednoznacznie stwierdzić, kiedy dokładnie rozpoczyna się proces uszkodzenia tkanki kostnej. Leczenie przeciwpadaczkowe jest koniecznością i nie możemy go zaprzestać ze względu na negatywny wpływ na kości. Jedyne, co można zrobić, to jak najwcześniej wykryć nieprawidłowości i zastosować profilaktykę. Nasuwa się również pytanie, czy poza oznaczanymi w pracy własnej markerami obrotu kostnego są inne, bardziej czułe i swoiste. Rozstrzygnięcie tych wątpliwości wymaga kontynuowania badań.

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych badań i analizy piśmiennictwa możemy stwierdzić:

1. U pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe istotnie częściej niż u pozostałych osób występuje obniżona gęstość masy kostnej.
2. Wśród pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe krócej niż 6 lat najwięcej odchyłań stwierdzono przy użyciu markerów obrotu kostnego.
3. U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe przez ponad 6 lat najwięcej zmian stwierdzono przy użyciu DEXA.
4. U osób poniżej 50. roku życia osteoporoza występuje z podobną częstością u mężczyzn i u kobiet.
5. Porównując poszczególne leki przeciwpadaczkowe, najsilniejszy negatywny wpływ na metabolizm tkanki kostnej odnotowano w przypadku PHT.
6. W przypadku wszystkich leków nieprawidłowe wartości parametrów kostnych miały istotny związek z długością farmakoterapii.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Hahn T.J., Hendin B.A., Scharp C.R., Haddad J.G. Jr: Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287: 900-904.
2. Sweet M.G., Sweet J.M., Jeremiah M.P., Galazka S.S.: Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am. Fam. Physician* 2009; 79: 193-200.
3. Petty S.J., Paton L.M., O'Brien T.J. i wsp.: Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology* 2005; 65: 1358-1365.
4. Koppel B.S., Harden C.L., Nikolov B.G., Labar D.R.: An analysis of lifetime fractures in women with epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 111: 225-228.
5. Mikati M.A., Dib L., Yamout B. i wsp.: Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants: impact on bone. *Neurology* 2006; 67: 2005-2014.
6. Adres: www.epilepsyfoundation.org/about/statistics.cfm.
7. Song X.Q., Wang Z.P., Bao K.R. i wsp.: Effect of carbamazepine and valproate on bone metabolism in children with epilepsy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005; 43: 728-732.
8. Ensrud K.E., Walczak T.S., Blackwell T.L. i wsp.: Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology* 2008; 71: 723-730.
9. Swanton J., Simister R., Altmann D. i wsp.: Bone mineral density in institutionalised patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2007; 16: 538-541.
10. Misiorowski W.: *Badania laboratoryjne W: Lorenc R.S., Olszyński W.P. (red.): Osteoporoza. Poradnik dla lekarzy. Biuro Gamma, Warszawa 2004.*
11. Kulak C.A., Borba V.Z., Bilezikian J.P. i wsp.: Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2004; 62: 940-948.
12. Karp-Majewska A., Adamkiewicz B., Klimek A.: Ujawnianie się osteoporozy u pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe. *Epileptologia* 2007; 15: 26.
13. Karp-Majewska A., Adamkiewicz B., Klimek A.: The influence of antiepileptic drugs (AED) on the revealing of osteoporosis. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 216.
14. National Osteoporosis Foundation: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int.* 1998; 8 suppl. 4.
15. Górecki A., Marczyński W., Czerwiński E. i wsp.: Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. *Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja* 2007; 5: 548-554.
16. Chapuy M.C., Pamphile R., Paris E. i wsp.: Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos. Int.* 2002; 13: 257-264.
17. Hamdy R.C., Chesnut C.H., Gass M.L. i wsp.: Review of treatment modalities for postmenopausal osteoporosis. *South. Med. J.* 2005; 98: 1000-1014.
18. Roldán E.J., Pérez-Llore A., Ferretti J.L.: Olpadronate: a new amino-bisphosphonate for the treatment of medical osteopathies. *Expert Opin. Investig. Drugs* 1998; 7: 1521-1538.
19. Munoz-Torres M., Alonso G., Raya M.P.: Calcitonin therapy in osteoporosis. *Treat. Endocrinol.* 2004; 3: 117-132.
20. Rizzoli R.: A new treatment for post-menopausal osteoporosis: strontium ranelate. *J. Endocrinol. Invest.* 2005; 28 (8 suppl.): 50-57.
21. Farquhar C.M., Marjoribanks J., Lethaby A. i wsp.: Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 3: CD004143.
22. Terán D.J., Teppa G.A.D.: Selective estrogen receptors modulators (SERMs): biochemistry, pharmacology, and clinical use in gynecology. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2005; 73: 424-435.
23. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-795.

Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” wyższą indeksację MNIŚW i Index Copernicus, zwracamy się do Autorów o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

– Publikację należy opatrzyć afiliacją z podaną nazwą ośrodka i jego pełnym adresem oraz numerem telefonu.

– Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **od 200 do 250 słów**, a poglądowa i kazuistyczna – **od 150 do 200**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.

– Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż **5**. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.

– **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo.

– **Piśmiennictwo** powinno być ułożone w **kolejności cytowania**.

Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 73.