

Karina Kierkus-Dłużyńska<sup>1</sup>, Andrzej Klimek<sup>2</sup>

Received: 10.12.2009

Accepted: 16.12.2009

Published: 31.03.2009

## Znaczenie stężenia homocysteiny u chorych na padaczkę

### Value of homocysteine concentration in epilepsy patients

<sup>1</sup> Oddział Neurologii, WSS im. M. Kopernika, Łódź<sup>2</sup> Klinika Neurologii i Epileptologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Łódź

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Klimek, Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: 42 639 35 91, e-mail: neurol@skwam.lodz.pl

Praca finansowana przez UM w Łodzi z pracy własnej nr 502-15-386

#### Streszczenie

Padaczka jest chorobą z reguły przewlekłą. Często rozpoczyna się w dzieciństwie, a niekiedy przyjmowanie leków trwa całe życie. W ostatniej dekadzie zwrócono uwagę na rolę i znaczenie homocysteiny w patogenezie niektórych jednostek neurologicznych. Najpierw udowodniono, że jej podwyższony poziom ma udział w patogenezie choroby niedokrwiennej serca, a następnie w chorobach naczyniowych mózgu, głównie w udarach niedokrwiniowych, ponadto w chorobie Parkinsona, migrenie i innych. Odnotowano także, iż u chorych z padaczką pozostających na leczeniu poziom homocysteiny jest podwyższony. Uważa się, że może to być związane z przyjmowaniem leków indukujących cytochrom P450. Celem niniejszej pracy było oznaczenie poziomu homocysteiny u 112 pacjentów z padaczką skrytopochodną. Kryteria wykluczające stanowiły padaczka objawowa, towarzyszące choroby tarczycy, nerek, wątroby, naczyniowe choroby mózgu. Poziom homocysteiny w surowicy oznaczano metodą immunologicznej fluorescencyjnej polaryzacji. Oznaczaliśmy również poziom kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>. Średnie stężenie homocysteiny w grupie badanej było wyższe niż w grupie kontrolnej, nie odnotowano takich różnic dla kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>. W grupie naszych pacjentów pozostających na politerapii poziom homocysteiny był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną i pacjentów po pierwszym w życiu napadzie padaczkowym. Poziom kwasu foliowego był niższy u chorych, u których stosowano politerapię, w porównaniu z grupą kontrolną, różnicy takiej nie odnotowano, jeżeli chodzi o poziom witaminy B<sub>12</sub>.

**Słowa kluczowe:** padaczka, homocysteina, leki przeciwpadaczkowe, hiperhomocysteinemia, metabolizm

#### Summary

Epilepsy is usually a chronic disease. It often starts in childhood and sometimes taking anticonvulsant drugs lasts for a whole life. In the last decade the attention was paid on the role of homocysteine in pathogenesis of some neurological diseases. First it was proven that homocysteine high level is a risk factor for ischaemic heart disease, vascular diseases of brain (especially ischaemic stroke), also Parkinson disease, migraine and others. It was also found that patients taking anticonvulsant drugs have higher homocysteine level. It is thought that higher homocysteine level might be connected with taking epileptic drugs, which are the inducers of cytochrome P450. The aim of the study was to measure the plasma homocysteine level at 112 patients with cryptogenic epilepsy. The exclusion criteria were symptomatic epilepsy, diseases of thyroid, *renum*, liver, vascular diseases of brain. The level of homocysteine in serum was measured by using fluorescence polarization immunoassay method. We also measured the level of vitamin B<sub>12</sub> and folic acid. Mean homocysteine level was significantly higher in studied group than in control one, there was not found such a difference as far as folic acid and vitamin B<sub>12</sub>. Patients on polytherapy had significantly higher level of homocysteine than control group and patients after the first epileptic seizure. The level of folic acid was lower in patients on polytherapy than in controls, there was no such a difference in vitamin B<sub>12</sub>.

**Key words:** epilepsy, homocysteine, anticonvulsant drugs, hyperhomocysteinemia, metabolism

**P**adaczka jest chorobą z reguły przewlekłą. Często rozpoczyna się w dzieciństwie, a niekiedy przyjmowanie leków trwa całe życie. W myśl panujących zasad padaczka wymaga leczenia 2-3 lata od momentu wystąpienia ostatniego napadu. Bywa, że po odstawieniu leków napady nawracają. Zdarza się, że pomimo zmiany leczenia napady nadal występują. Nie wnikając w definicję, te ostatnie przypadki uważamy za „padaczkę lekooporną”. Przypadki wymagające wieloletniego leczenia jednym lub dwoma preparatami stanowią około 30-35% wśród chorych na padaczkę.

Wprowadzenie przed kilkunastu laty nowej generacji leków przeciwpadaczkowych rozbudziło duże nadzieje zarówno wśród chorych, jak i lekarzy. Grupa tych leków liczy obecnie ponad 10 pozycji. Jednakże skuteczność leczenia preparatami nowej generacji nie wykazuje znaczącej przewagi w porównaniu z grupą leków poprzednich, niemniej „nowe” są zdecydowanie lepiej tolerowane i mają zdecydowanie mniej objawów ubocznych.

Jakiś czas temu zwrócono uwagę na rolę i znaczenie homocysteiny w patogenezie niektórych jednostek neurologicznych. Najpierw udowodniono, że jej podwyższony poziom ma udział w patogenezie choroby niedokrwiennej serca<sup>(1)</sup>, a następnie w chorobach naczyniowych mózgu, głównie w udarach niedokrwiniowych<sup>(2-5)</sup>. Po pewnym czasie stwierdzono, że hiperhomocysteinemia występuje również w chorobie Parkinsona<sup>(6-8)</sup>, migrenie i innych. Odkryto także, iż u chorych z padaczką, zwłaszcza pozostających na leczeniu, odnotowuje się jej podwyższony poziom.

Doświadczenia z homocysteiną wykazały, iż podawanie zwierzętom jej wysokich dawek może doprowadzić do wystąpienia drgawek. Kubová i wsp. aplikowali szczurom homocysteinę w dwóch głównych dawkach: 5,5 mmol/kg oraz 11 mmol/kg, rejestrując wystąpienie drgawek oraz czas ich trwania w zależności od wieku tych zwierząt. U ponad 20% z homozygotycznym niedoborem  $\beta$ -syntazy cystationiny często obserwuje się drgawki. Nie ustalono, czy umiarkowana hiperhomocysteinemia może predysponować do drgawek<sup>(9)</sup>.

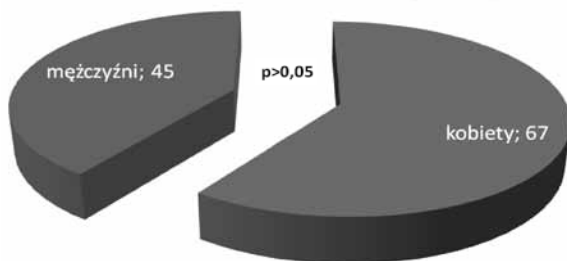
Takie leki indukujące cytochrom P450, jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon, powodują wzrost poziomu homocysteiny w surowicy. Z kolei leki hamujące cytochrom P450, np. kwas walproinowy, obniżają jej poziom. Klonazepam, lamotrygina, topiramata, wigabatryna nie mają wpływu na cytochrom P450.

Schwanger i wsp. określali poziom homocysteiny, witaminy B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> i kwasu foliowego u 51 pacjentów przyjmujących

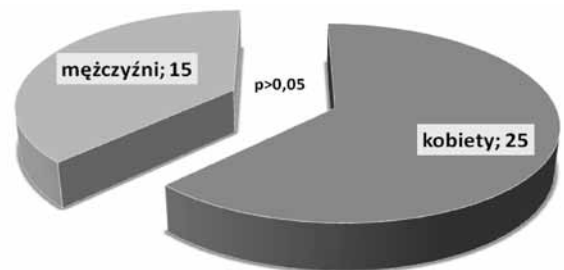
leki przeciwpadaczkowe. Był on u nich znacznie podwyższony, za to mieli niższy poziom kwasu foliowego<sup>(10)</sup>. Apeland i wsp. oznaczali poziom homocysteiny, kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> u chorych, u których stosowano mono- lub politerapię lekami przeciwpadaczkowymi. Zauważyli, że pacjenci przyjmujący leki przeciwpadaczkowe indukujące cytochrom P450 mieli wyższe, w porównaniu z grupą badaną, poziomy homocysteiny zarówno na czczo, jak i po obciążeniu metioniną, z kolei pacjenci przyjmujący leki hamujące cytochrom P450 mieli niższy poziom homocysteiny po obciążeniu metioniną niż grupa kontrolna<sup>(11)</sup>. Ci sami autorzy rok później potwierdzili te obserwacje. Zauważyli też, że wyższe wartości homocysteiny występowały u chorych z mutacją C677T. U prawie 30% badanych z prawidłowym poziomem homocysteiny na czczo, po obciążeniu metioniną odnotowano wzrost poziomu tego aminokwasu, co, jak uważają badacze, dowodzi ważności tego testu<sup>(12)</sup>. Z kolei u dzieci wykazano, że przyjmowanie zarówno kwasu walproinowego, jak i karbamazepiny powoduje wzrost poziomu homocysteiny i obniżenie stężenia kwasu foliowego<sup>(13,14)</sup>.

Podwyższony poziom homocysteiny rejestrowany jest u chorych przyjmujących fenytoinę (zarówno w mono-, jak i politerapii), jednak nie odnotowano u nich równocześnie obniżonego poziomu kwasu foliowego<sup>(15)</sup>. Obserwacje te wskazują, że hiperhomocysteinemia u pacjentów leczonych fenytoiną nie zależy tylko od niedoboru kwasu foliowego – może wynikać z prawdopodobnego bezpośredniego wpływu fenytoiny na metabolizm homocysteiny przez zmniejszanie aktywności MTHFR.

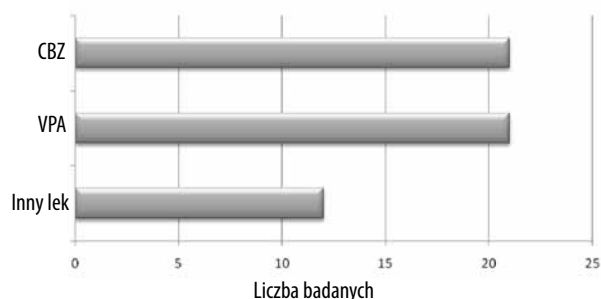
Leki przeciwpadaczkowe, które działają poprzez indukcję enzymów cytochromu P450, mają również wpływ na przemiany cholesterolu. Okazało się, że zmiana leku indukującego ten cytochrom (PHT, CBZ) na nieindukujący (LVT czy LTG) powoduje u tych pacjentów zmniejszenie poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, trójglicerydów i białka C-reaktywnego. Może to wskazywać, że karbamazepina i fenytoina zwiększają ryzyko wystąpienia chorób niedokrwiniowych serca i mózgu<sup>(16)</sup>. Podwyższony poziom homocysteiny ma również działanie teratogenne. Istnieje większe ryzyko wad cewy nerwowej u dzieci matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe w pierwszym trymestrze ciąży<sup>(17,18)</sup>. Po pierwsze jest to związane z częściej stwierdzaną hiperhomocysteinemią (na czczo i po obciążeniu metioniną) u kobiet, które urodziły dzieci z wadami tuby cewy nerwowej; po drugie mutacja C677T w genie *MTHFR* znacząco zwiększa ryzyko tych wad<sup>(19)</sup>. Zauważono również, że poziom homocysteiny w płynie owodniowym był znacząco wyższy u matek, które urodziły dzieci z wrodzonymi wadami<sup>(20)</sup>.



32 Rys. 1. Struktura badanych według płci: grupa badana



Rys. 2. Struktura badanych według płci: grupa kontrolna



Rys. 3. Monoterapia

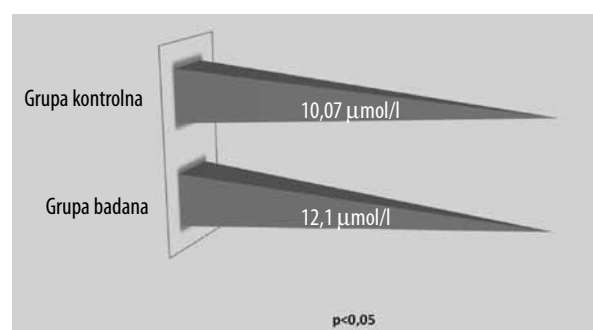
Powyższe dane skłoniły nas do podjęcia próby wyjaśnienia roli i znaczenia podwyższonego poziomu homocysteiny u chorych z padaczką.

### CEL PRACY

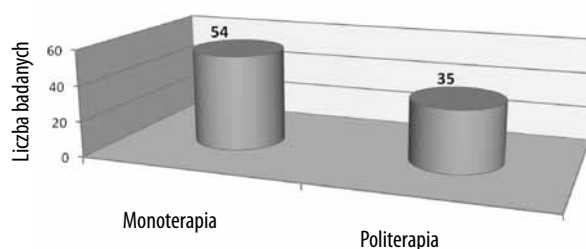
Celem pracy było określenie, czy u pacjentów chorych na padaczkę leczonych lekami przeciwpadaczkowymi występuje podwyższony poziom homocysteiny w surowicy krwi – czy jest on zależny od przyjmowanego leku przeciwpadaczkowego, czy też od czasu trwania terapii, czy wyższy poziom homocysteiny występuje u chorych, u których stosowana jest mono-, czy politerapia, czy istnieje związek między poziomem homocysteiny a częstością napadów padaczkowych, czy obserwuje się zjawisko kindlingu oraz czy na poziom homocysteiny ma wpływ poziom witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego.

### MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono u 112 pacjentów: pierwszą grupę stanowili pacjenci po pierwszym w życiu napadzie padaczkowym, drugą – pacjenci leczeni lekami przeciwpadaczkowymi z powodu padaczki idiopatycznej w wieku poniżej 50 lat. Badani byli hospitalizowani na Oddziale Neurologii oraz leczeni w Poradni Neurologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w Łodzi. Grupa kontrolna składała się z 40 pacjentów leczonych z powodu zespołów bólowych dolnego odcinka kręgosłupa lub innych schorzeń obwodowego układu nerwowego. Zarówno u chorych, jak i w grupie kontrolnej wykonano podstawowe badania laboratoryjne oraz oznaczono



Rys. 5. Średni poziom homocysteiny



Rys. 4. Sposób leczenia

poziom homocysteiny, kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>. Jako kryteria wykluczające przyjęto: wiek poniżej 18 i powyżej 50 lat, naczyniowe choroby mózgu, choroby tarczycy, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, chorobę nowotworową, stosowanie przez pacjenta preparatów wielowitaminowych. Według danych laboratoryjnych prawidłowy poziom homocysteiny wynosi 5-15 μmol/l, kwasu foliowego – 3,1-17,5 ng/ml, witaminy B<sub>12</sub> – 197-866 pg/ml.

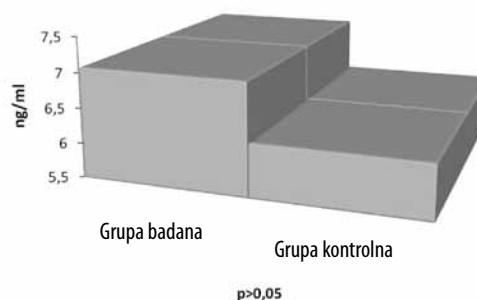
### WYNIKI

Grupa badana składała się z 45 mężczyzn i 67 kobiet (rys. 1), zaś grupa kontrolna z 15 mężczyzn i 25 kobiet (rys. 2). Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej przeważały kobiety. Obie analizowane grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku. W grupie badanej częściej niż co trzeci pacjent, u którego stosowano monoterapię, był leczony kwasem walproinowym lub karbamazepiną, a jedynie u co piątego chorego podawano inny lek (rys. 3).

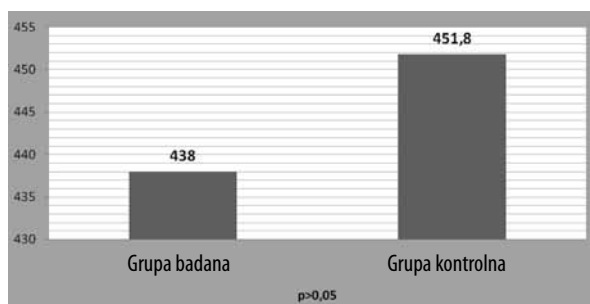
U 54 osób przyjmujących leki przeciwpadaczkowe stosowano monoterapię, a u 35 – politerapię (rys. 4).

Poziom homocysteiny w grupie badanej wahał się w granicach od 5,8 do 33,8 μmol/l, natomiast w grupie kontrolnej – od 6,8 do 18,4 μmol/l. Średnie stężenie homocysteiny w grupie badanej wynosiło 12,10 ± 4,6 μmol/l i było wyższe w porównaniu z grupą kontrolną – 10,07 ± 2,15 μmol/l (rys. 5). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę poziomu homocysteiny w grupie badanej i kontrolnej ( $p < 0,05$ ).

Nie wykazano natomiast takiej różnicy dotyczącej poziomu kwasu foliowego w obu grupach.



Rys. 6. Średni poziom kwasu foliowego



Rys. 7. Średni poziom witaminy B<sub>12</sub> (pg/ml)

Poziom witaminy B<sub>12</sub> nie różnił się w sposób istotny statystycznie, choć w grupie badanej był on niższy niż w grupie kontrolnej. U pacjentów, u których stosowano monoterapię, średni poziom homocysteiny wyniósł 12,24±4,22 μmol/l, u osób na politerapii – 13,53±5,61 μmol/l (rys. 8). Nie odnotowano tu istotnej statystycznie różnicy poziomu homocysteiny w grupie badanej u pacjentów z zastosowaną mono- i politerapią (p>0,05). Wykazano znacząco wyższy poziom kwasu foliowego u chorych z monoterapią niż u pacjentów z politerapią, ale nie stwierdzono istotnej różnicy poziomu witaminy B<sub>12</sub> u pacjentów z mono- i politerapią.

Średni czas trwania padaczki u osób, u których stosowano monoterapię, wyniósł 10,8±8,67 roku, zaś u pacjentów na politerapii – 20,6±12,9 roku.

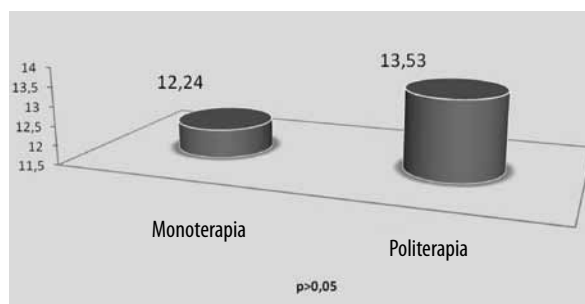
Stwierdzono istotnie wyższy poziom homocysteiny u pacjentów z zastosowaną politerapią – 13,53±5,61 μmol/l, niż w grupie kontrolnej – 10,07±2,15 μmol/l (p<0,01). Średni poziom homocysteiny w grupie politerapii nie odbiegał w sposób istotny od średnich uzyskanych dla osób pozostających na monoterapii karbamazepiną czy też VPA (p>0,05) (rys. 12).

Odnotowano istotnie niższy poziom kwasu foliowego w grupie politerapii niż w grupie kontrolnej oraz grupie monoterapii karbamazepiną lub kwasem walproinowym.

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy w poziomach witaminy B<sub>12</sub> u pacjentów z zastosowaną politerapią, w grupie kontrolnej oraz u leczonych karbamazepiną bądź kwasem walproinowym.

Wśród wszystkich pacjentów z grupy badanej dominowały osoby z napadami uogólnionymi (58,1%), napady częściowe występowały u 21,4%, 20,5% było po pierwszym w życiu napadzie padaczkowym. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy poziomu homocysteiny w przypadku napadów uogólnionych i napadów częściowych (p>0,05). W obu przypadkach średnie były bardzo zbliżone i wynosiły około 12,7 μmol/l. Z kolei poziom tego parametru różnił się istotnie w przypadku napadów uogólnionych i pierwszorazowych (p<0,01) oraz częściowych i pierwszorazowych (p<0,05). U pacjentów po pierwszym w życiu napadzie padaczkowym poziom homocysteiny był istotnie niższy (9,62). Średni czas trwania padaczki w grupie monoterapii wyniósł 10,8±8,67 roku i był krótszy niż w grupie politerapii, w której wyniósł 20,6±12,9 roku.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między poziomami homocysteiny w przypadku napadów uogólnionych



Rys. 8. Średni poziom homocysteiny (μmol/l)

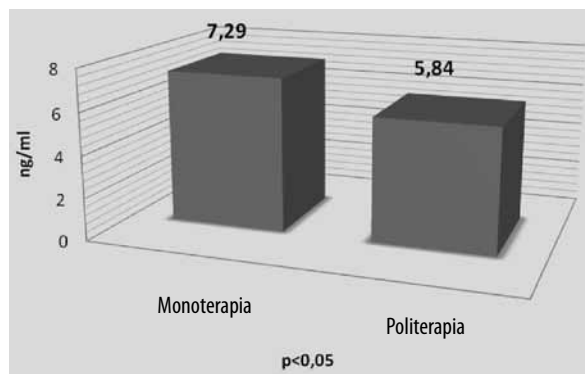
i napadów częściowych (p>0,05). Średnie były bardzo zbliżone i wynosiły około 12,7 μmol/l. Poziom ten różnił się istotnie w przypadku napadów uogólnionych – 12,77±4,77 μmol/l i pierwszorazowych (p<0,01) oraz częściowych – 12,7±5,08 μmol/l i pierwszorazowych (p<0,05). Przy pierwszorazowych poziom homocysteiny był istotnie niższy (9,62).

## OMÓWIENIE

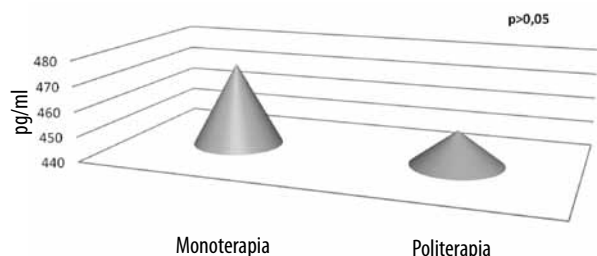
Rola homocysteiny w padaczce nie była dotąd w sposób zadowalający wyjaśniona. Obserwacje, jakie swego czasu poczynili Schwaninger i wsp.<sup>(10)</sup> oraz Apeland i wsp.<sup>(11,12)</sup>, wskazywały na podwyższenie poziomu homocysteiny u osób przyjmujących leki przeciwpadaczkowe.

W naszych badaniach przeprowadzono oznaczenia poziomu homocysteiny u chorych po pierwszym w życiu napadzie padaczkowym i u osób leczonych od ponad 2 lat z powodu padaczki oraz w grupie kontrolnej (bez padaczki i leków przeciwpadaczkowych). Wykazały one zdecydowanie wyższy poziom homocysteiny w grupie badanej, różnica ta była istotna statystycznie (rys. 12). Stwierdzenie tej różnicy dowodziło, że powodem podwyższonego stężenia homocysteiny jest albo padaczka, czyli choroba, albo przyjmowanie przez pacjenta leków.

W tym celu spośród leczonych wyodrębniono dwie grupy: osoby przyjmujące jeden lek lub więcej leków. Ustalono w ten sposób, że średni poziom homocysteiny u pacjentów, u których stosowano monoterapię, był niższy w porównaniu z chorymi przyjmującymi więcej leków. Jednakże różnica ta nie okazała się istotna statystycznie.



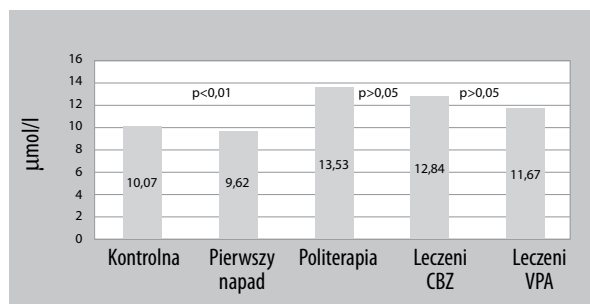
Rys. 9. Średni poziom kwasu foliowego

Rys. 10. Średni poziom witaminy B<sub>12</sub>

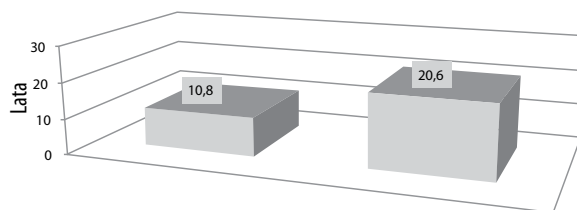
Pewien problem wynikał z faktu, że w grupie monoterapii średni czas trwania padaczki wynosił 10 lat, zaś w grupie politerapii – 20 lat. Aby odpowiedzieć na pytanie, czy wyższy poziom homocysteiny związany jest nie tyle z długością czasu trwania choroby, ile z powtarzającymi się napadami padaczkowymi, dokonano pewnych porównań pomiędzy stosowanymi lekami. Leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina i fenytoina (oraz inne starsze) indukujące cytochrom P450, powodują wzrost poziomu homocysteiny. Z kolei kwas walproinowy i jego sole wpływają hamująco na cytochrom P450, obniżając poziom homocysteiny. Przeprowadzono zatem stosowne porównania między chorymi leczonymi jedynie karbamazepiną lub jedynie kwasem walproinowym. Okazało się, że u pacjentów leczonych karbamazepiną poziom homocysteiny jest wyższy niż u leczonych kwasem walproinowym, ale różnica ta nie jest istotna statystycznie. Poziom witaminy B<sub>12</sub> był istotnie wyższy u chorych, u których stosowano kwas walproinowy w porównaniu z tymi, którym podawano karbamazepinę, natomiast poziom kwasu foliowego nie różnił się w obu grupach.

Analizowano także poziomy homocysteiny w zależności od rodzaju napadów. Brano pod uwagę napady uogólnione kloniczno-toniczne i napady częściowe. Stwierdzono, że średni poziom homocysteiny w obu rodzajach napadów był prawie identyczny i wynosił 12,7  $\mu\text{mol/l}$ . Można więc sądzić, iż ten czynnik nie wpływa na poziom homocysteiny. Zatem poziom homocysteiny zależy w padaczce od stosowanej terapii.

Badanie przeprowadzone na grupie 21 chorych leczonych kwasem walproinowym wykazało niższy poziom homocysteiny w porównaniu z innymi analizowanymi podgrupami. Pomimo kilkuletniego leczenia (politerapia) poziom homocysteiny różnił się w sposób znamieny statystycznie – był wyższy w porównaniu z grupą kontrolną, jak również w porównaniu



Rys. 12. Średni poziom homocysteiny

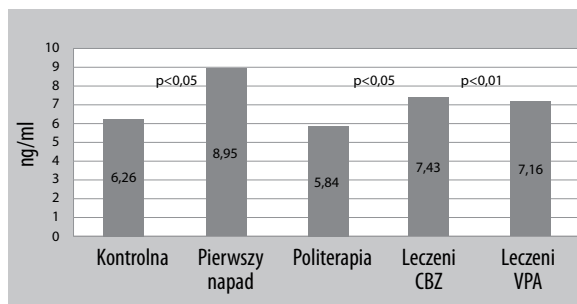


Rys. 11. Czas trwania padaczki

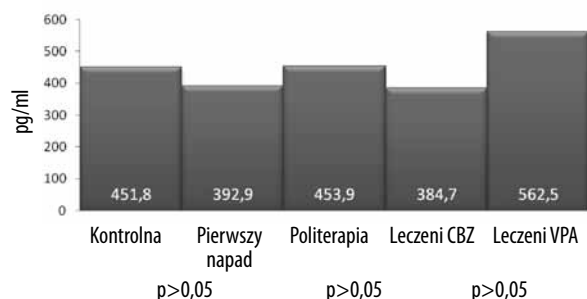
z osobami po pierwszym napadzie padaczkowym. Dane te pozwalają odrzucić hipotezę, że padaczka powoduje podwyższenie poziomu homocysteiny. Różnica poziomu homocysteiny u osób, u których zastosowano monoterapię karbamazepiną lub kwasem walproinowym, pomimo różnic okazała się nieznamienista statystycznie.

W świetle powyższych danych okazuje się, że stosowanie kwasu walproinowego przy konieczności wieloletniego leczenia wydaje się najbezpieczniejsze. Oczywiście w grupie osób otrzymujących politerapię sytuacja jest nieco inna. W podgrupie tej poziom homocysteiny był najwyższy, ale nie udało się go uporządkować w zależności od przyjmowanych leków, ponieważ różnorodność połączeń preparatów w politerapii była zbyt duża, by można je było porównać na odpowiednio dużej grupie chorych.

Wiadomo, że w skład tej podgrupy wchodziły osoby zaliczane do tzw. padaczki lekoopornej, a zatem te, które przyjmowały minimum dwa leki – były one okresowo zmieniane, tj. jeden lek po okresie kilku czy kilkunastu miesięcy był zmieniany i zastępowany kolejnym. Ta grupa pacjentów oczywiście miewa napady, natomiast nie można liczyć, że będzie można je opanować. Zakres wiedzy na temat homocysteiny stale się poszerza. Początkowo sądzono, że rola jej ogranicza się do uszkodzenia układu krwionośnego, zwłaszcza w chorobie niedokrwiennej serca czy udarze niedokrwinnym mózgu. Po pewnym czasie stwierdzono jej podwyższony poziom u chorych na chorobę Parkinsona, z demencją typu alzheimerowskiego czy padaczkę. Rola homocysteiny w chorobie Parkinsona była sprowadzana do ubocznego efektu stosowania preparatów L-dopy, tym bardziej iż ta grupa pacjentów jest zazwyczaj dość zaawansowana wiekowo. Średnio chorzy mają 55-65 lat, a zatem jest to wiek, w którym poziom homocysteiny jest fizjologicznie wyższy.



Rys. 13. Średni poziom kwasu foliowego



Rys. 14. Średni poziom witaminy B<sub>12</sub>

W demencji podwyższenie poziomu homocysteiny także wiązane z zaawansowanym wiekiem. Pierwsze doniesienia na temat oznaczania homocysteiny u chorych z padaczką wskazały na podwyższony jej poziom. Badania te były prowadzone dość powierzchownie. Raczej odnotowano samo zjawisko, niż zajmowano się jego przyczyną. Na podstawie powyższych badań możemy powiedzieć, iż leczenie padaczki, co jest niewątpliwie rzeczą konieczną, niesie ze sobą pewne negatywne skutki. I tak w innych badaniach prowadzonych w naszym ośrodku okazało się, że ponad 2-letnie leczenie sprzyja powstawaniu osteoporozy. Przy stosowaniu leków hamujących cytochrom P450 jej poziom jest niższy niż przy lekach indukujących cytochrom P450. Niemniej jednak nierozstrzygnięte jest pytanie, dlaczego w trakcie leczenia różnymi preparatami dochodzi do podwyższenia poziomu homocysteiny. Drogi pośrednie, które mogą podwyższać jej poziom, tj. kwas foliowy czy witamina B<sub>12</sub>, w badanej grupie były prawidłowe. Również wskaźniki czynności wątroby były w normie, można więc przyjąć, że wzrost poziomu homocysteiny nie zachodził na bazie zmienionych przemian metabolicznych.

## WNIOSKI

1. Poziom homocysteiny u chorych z padaczką lekooporna wzrasta wraz z długością trwania choroby.
2. W części podwyższony poziom homocysteiny jest związany z przyjmowanym leczeniem.
3. Leczenie kwasem walproinowym i jego solami w najmniejszym stopniu podwyższa poziom homocysteiny.
4. Rola podwyższonego poziomu homocysteiny wymaga dalszego wyjaśnienia, bowiem stwierdzono go w innych chorobach centralnego układu nerwowego, stąd pytanie, czy jest to marker uszkodzenia centralnego układu nerwowego.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Ridker P.M., Manson J.E., Buring J.E. i wsp.: Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281: 1817-1821.
2. Adamkiewicz B.: Hiperhomocysteinemia a ryzyko udaru mózgu. *Aktualn. Neurol.* 2002; 2: 236-244.
3. Perry I.J., Refsum H., Morris R.W. i wsp.: Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346: 1395-1398.
4. Bostom A.G., Rosenberg I.H., Silbershatz H. i wsp.: Non-fasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 352-355.
5. Bots M.L., Launer L.J., Lindemans J. i wsp.: Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 38-44.
6. Rogers J.D., Sanchez-Saffon A., Frol A.B., Diaz-Arrastia R.: Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 59-64.
7. Yasui K., Nakaso K., Kowa H. i wsp.: Levodopa-induced hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 2003; 108: 66-67.
8. O'Suilleabhain P.E., Sung V., Hernandez C. i wsp.: Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 865-868.
9. Kubová H., Folbergrová J., Mares P.: Seizures induced by homocysteine in rats during ontogenesis. *Epilepsia* 1995; 36: 750-756.
10. Schwaninger M., Ringleb P., Winter R. i wsp.: Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 1999; 40: 345-350.
11. Apeland T., Mansoor M.A., Strandjord R.E., Kristensen O.: Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs. *Acta Neurol. Scand.* 2000; 101: 217-223.
12. Apeland T., Mansoor M.A., Standjord R.E.: Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Res.* 2001; 47: 27-35.
13. Karabiber H., Sonmezgoz E., Ozerol E. i wsp.: Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid. *Brain Dev.* 2003; 25: 113-115.
14. Sokolowska D., Wendorf J.: Wpływ karbamazepiny na metabolizm kwasu foliowego u dzieci. *Epileptologia* 2003; 11 (supl. 1): 48-49.
15. James G.K., Jones M.W., Pudek M.R.: Homocyst(e)ine levels in patients on phenytoin therapy. *Clin. Biochem.* 1997; 30: 647-649.
16. Mintzer S., Skidmore C.T., Abidin C.J. i wsp.: Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 448-456.
17. Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Trijbels F.J. i wsp.: Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects? *Metabolism* 1994; 43: 1475-1480.
18. Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Blom H.J. i wsp.: Neural tube defects and elevated homocysteine levels in amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172: 1436-1441.
19. van der Put N.M., Steegers-Theunissen R.P., Frosst P. i wsp.: Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995; 346: 1070-1071.
20. Kang S.S., Wong P.W., Zhou J.M., Cook H.Y.: Total homocyst(e)ine in plasma and amniotic fluid of pregnant women. *Metabolism* 1986; 35: 889-891.