

Antiepileptika – patogenetické mechanismy vlivu na kostní metabolismus a požadavky na monitorování osteopatie indukované antiepileptiky

L. FRANEKOVÁ¹, J. ZÁRUBOVÁ², J. ROVENSKÝ³

¹Revmatologické a rehabilitační odd. – Osteocentrum, Thomayerova nemocnice, Praha

²Neurologická klinika – Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii, Thomayerova nemocnice, Praha

³Národní ústav chorob reumatických, Piešťany, Slovensko

SOUHRN

Franeková L., Zárubová J., Rovenský J.: **Antiepileptika – patogenetické mechanismy vlivu na kostní metabolismus a požadavky na monitorování osteopatie indukované antiepileptiky**

Kromě léčby epilepsie se použití antiepileptik rozšířilo i na léčbu migrén, bipolární poruchy a chronické bolesti. Dlouhodobé užívání antiepileptik je spojeno s rizikem osteopatie pod obrazem osteopenie, osteoporózy a osteomalacie. Laboratorní obraz vykazuje normální či nižší kalcémii, zvýšené markery kostní remodelace, normální či nižší hladiny vitamínu D a normální či vyšší parathormon. Nejzávažnější formy osteopatie jsou pozorovány u antiepileptik indukujících cytochrom P 450 (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon, topiramát > 200 mg/den) a valproátu, jehož užívání v dětství je spojeno i s poruchou růstu. Zatím je k dispozici málo studií týkajících se vlivu novějších antiepileptik na skelet, lamotrigin se zatím zdá z tohoto pohledu bezpečný. V článku je podrobně vysvětlen mechanismus zásahu induktorů cytochromu P450 do metabolismu vitamínu D urychlující jeho přeměnu na inaktivní metabolity, ale i další mechanismy nepříznivého účinku těchto léků na kostní metabolismus – snižování střevní absorpce kalcia nezávisle na vitamínu D, hyperparatyreóza, přímá stimulace osteoklastů, deficit vitamínu K, polékový hypogonadismus, pokles sekrece kalcitoninu a hyperhomocysteinemie. Zmíněny jsou pohledy na možný mechanismus účinku valproátu na skelet především přes změny hladin pohlavních hormonů. Topiramát a zonisamid jsou antiepileptika inhibující karboanhydrázu, čímž ohrožují pacienta metabolickou acidózou, hyperkalciurií s tvorbou močových kamenů a osteoporózou.

Stále je předmětem výzkumu a diskuzí, který z mnoha patogenetických mechanismů zasahujících do kostního metabolismu je rozhodující.

Požadavky na monitoraci nežádoucích účinků antiepileptik na skelet se týká zejména pacientů léčených dlouhodobě induktory cytochromu P450 a valproátem. Pacienti by měli mít dostatečný příjem vápníku, vitamínu D, kontrolovánu hladinu kalcia, fosforu, vitamínu D, alespoň jednou za 5 let provedeno denzitometrické vyšetření skeletu, u pacientů s dalším rizikovým faktorem pro osteoporózu (zejména postmenopauzální ženy a muži nad 65let) by intervaly kontrol měly být kratší.

Klíčová slova: antiepileptika, osteoporóza, osteomalacie, induktory cytochromu P450, denzita kostního minerálu (BMD)

SUMMARY

Franeková L., Zárubová J., Rovenský J.: **Antiepileptics – pathogenetic mechanisms of the effect on bone metabolism and requirements for monitoring antiepileptic drug-induced bone conditions**

Apart from epilepsy, antiepileptic drugs have been used to treat migraine, bipolar disorder and chronic pain. Long-term use of antiepileptics is associated with bone conditions such as osteopenia, osteoporosis and osteomalacia. The laboratory findings include normal or decreased calcium concentration, increased levels of bone remodeling markers, normal or decreased vitamin D concentrations and normal or increased parathormone levels. The most severe forms of bone disease are observed in antiepileptics inducing cytochrome P450 (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone, topiramate > 200 mg/day) and valproate known to be associated with growth disorders if used in childhood. So far, few studies have been published on the effect of newer antiepileptics on the skeleton. From that perspective, lamotrigine seems to be safe. The article provides a detailed description of the mechanism of interference of cytochrome P450 inducers with vitamin D metabolism, accelerating its conversion into inactive metabolites, as well as of other mechanisms of the adverse effects these drugs have on bone metabolism – decreased intestinal absorption of calcium independent of vitamin D, hyperparathyroidism, direct osteoclast stimulation, vitamin K deficiency, drug-induced hypogonadism, decreased calcitonin secretion and hyperhomocysteinemia. Also mentioned are views of the potential mechanism of valproate effects on the skeleton, especially through changes in hormone levels. Topiramate and zonisamide are antiepileptics inhibiting carbonic anhydrase and thus putting patients at risk of metabolic acidosis, hypercalciuria with urinary stone formation and osteoporosis.

It is still a matter of research and discussion which of the many pathogenetic mechanisms interfering with bone metabolism is most important.

Requirements for monitoring the adverse effects of antiepileptic on the skeleton are particularly important in patients with long-term cytochrome P450 inducer and valproate therapy. These patients should have adequate intake of calcium and vitamin D. Their calcium, phosphorus and vitamin levels should be monitored. At least once every 5 years, they should undergo bone densitometry. Patients with other risk factors for osteoporosis (in particular postmenopausal females and males aged 65 or more) should be checked more frequently.

Keywords: antiepileptics, osteoporosis, osteomalacia, cytochrome P450 inducers, bone mineral density (BMD)

Osteologický bulletin 2012;17(3):90–97

Adresa: MUDr. Lenka Franeková, Revmatologické a rehabilitační odd. – Osteocentrum, Thomayerova nemocnice, Videňská 800, 140 59 Praha 4-Krč, e-mail: lenka.franekova@ftn.cz

Došlo do redakce: 3. 5. 2012

Přijato k tisku: 13. 8. 2012

Úvod

Antiepileptika se tradičně používají k léčbě epilepsií a epileptických syndromů. Na rozdíl od akutních epileptických záchvatů, způsobených poškozením struktury a/nebo funkce mozku (traumatem, horečkou, hypoglykemií, abstinencí či cévní mozkovou příhodou), je užívání antiepileptik v léčbě záchvatů, kterými se manifestuje chronické onemocnění mozku epilepsií, dlouhodobé. Záchvaty mohou být fokální či generalizované, příkladem generalizovaných záchvatů jsou absence, záchvaty tonicko-klonických křečí (GTCS – generalized tonic clonic seizure), záchvaty tonické, atonické a myoklonie [1]. Při zahájení antiepileptické léčby je pacient léčen monoterapií, která vede ke kompenzaci až u 50 % nemocných. Při neúspěchu je volena alternativní monoterapie nebo léčba kombinovaná [2]. Použití antiepileptik se rozšířilo i na léčení migrén, bipolární poruchy a chronické bolesti. Zvyšující se počet nemocných užívajících antiepileptika zvyšuje i potřebu zabývat se nežádoucími účinky této léčby, včas je odhalit a léčit. To by mělo být zodpovědností lékaře, který antiepileptika pacientovi předepisuje, ale také být v povědomí lékařů dalších odborností, kteří s těmito pacienty přicházejí do kontaktu. Pacienti s osteoporózou či prodělanými zlomeninami by měli být svěřeni do odborné péče osteologa.

Antiepileptika lze dělit na klasická (uvedená na trh do konce 70. let 20. století) a novější. Mezi klasická počítáme karbamazepin, fenytoin, valproát, fenobarbital, primidon, etosuximid a benzodiazepiny. Novějšími jsou lamotrigin, vigabatrin, tiagabin, gabapentin, topiramát, levetiracetam, pregabalin, zonisamid, lacosamid, eslikarbazepin, retigabin a rufinamid. Zásadní z hlediska lékových interakcí a nežádoucích účinků, zejména vlivu na kost, je dělení na antiepileptika indukující cytochrom P450 a neindukující tento enzym (*tab. 1*).

Z nežádoucích vedlejších účinků antiepileptik se mohou vyskytnout:

1. Idiosynkratické, na dávce nezávislé (alergické kožní reakce, dřeňový útlum, indukovaný systémový lupus erythematosus a antifosfolipidový syndrom).
2. Na dávce závislé:
 - a) Ovlivňující centrální nervový systém (bolesti hlavy, ospalost, závrať, ataxie, tremor, poruchy zraku, poruchy chování, např. agresivita, psychiatrické projevy, např. deprese a psychóza);
 - b) Ovlivňující jiné orgánové systémy (gastrointestinální obtíže, jako nauzea, zvracení, průjem, megaloblastová anémie z deficitu kyseliny listové navozené induktoři cytochromu P450, hepatotoxicita, obezita, hirsutismus, syndrom polycystických ovarií, poruchy fertility, hypotyreóza, hyperplazie dásní, lymfadenopatie, teratogenní účinky) [3].

Rutině jsou první rok po zavedení léčby prováděny 2–4x ročně kontroly krevního obrazu, minerálů, jaterních testů, kreatininu a urey, dále pouze 1–2x ročně.

Bohužel opomíjeny bývají nežádoucí účinky dlouhodobého užívání antiepileptik na skelet. První zprávy z 60. let upozorňují na alarmující až 60% výskyt osteomalacií mezi epileptiky léčenými induktoři cytochromu P450 v ústavní léčbě [4,5]. Jde o metabolické onemocnění skeletu z dlouhodobého těžkého deficitu vitamínu D, navozeného těmito antiepileptiky při současně chybějící expozici slunečnímu záření. Tito pacienti trpí bolestmi ve skeletu, proximální svalovou slabostí a deformitami kostí. V dětském věku je toto onemocnění nazýváno křivicí. Při léčbě stejným druhem antiepileptik u ambulantních pacientů s dostatečnou pohybovou aktivitou a přiměřenou expozicí slunečnímu záření se osteomalacie vyskytuje pouze raritně. Setkáváme se především s osteopatiemi pacientů léčených antiepileptiky pod obrazem osteopenie a osteoporózy zvyšující riziko zlomenin, s laboratorními hodnotami kalcémie v normě či nižšími, s elevací markerů kostní přestavby, normálními či sníženými hladinami vitamínu D a normálními či zvýšenými hodnotami parathormonu. Denzitometrické nálezy prokazují obvykle pouze mírný pokles denzity kostního minerálu (BMD) v Z-skóre bederní páteře o 0,38 SD, v proximálním femuru o 0,56 SD, z čehož vyplývá, že nežádoucí účinek antiepileptik se projevuje více v kosti kortikální než trabekulární [6]. Každý pokles BMD je pro epileptika nebezpečný, jelikož je vystaven vysokému riziku úrazu během epileptického záchvatu, ale též z toho důvodu, že i v mezidobí mezi záchvaty mají pacienti vyšší tendenci k pádům. Užívání antiepileptik představuje přídatný rizikový faktor zhoršující průběh postmenopauzální osteoporózy či osteoporózy u starších mužů. Pokles BMD koreluje s dávkou, počtem antiepileptik a též i počtem roků jejich podávání.

Jelikož pokles BMD byl konstatován i u pacientů bez prokázaného deficitu vitamínu D, výzkum se obrátil na hledání jiných možných patogenetických mechanismů vlivu antiepileptik na kostní metabolismus, než je zvýšená degradace vitamínu D.

Cílem článku je přinést přehled hlavních možných patofyziologických zásahů antiepileptik do kostního metabolismu, ze kterého vyplývá diferencovaný přístup k prevenci a léčbě osteopatie navozené různými druhy antiepileptik.

1. Antiepileptika indukující cytochrom P450

Cytochrom P450 je součástí oxygenázového systému endoplazmatického retikula jater, a podílí se tak na detoxikačních (hydroxylačních) mechanismech organismu. Při hydroxylačních reakcích, jejichž cílem je přeměna cizorodé látky v látku neúčinnou, jde o zavedení hydroxylové skupiny buď do postranních řetězců, nebo do aromatických jader. Cyto-

chrom P450 potřebuje ke své činnosti NADPH a molekulární kyslík. Hydroxylace pak probíhá podle rovnice: $R - H + O_2 + NADPH + H^+ \rightarrow R - OH + NADP^+ + H_2O$. Součástí oxygenázového systému (při reakci se oxygenuje substrát a současně se oxiduje NADPH) je kromě cytochromu P450 i flavoproteinová NADPH-cytochrom c reduktáza a fosfolipidová složka. Až 50 % léků, které pacient užívá, je metabolizováno tímto systémem. Cytochrom P450 patří mezi tzv. indukční enzymy, jejichž biosyntéza stoupá několikanásobně při dlouhodobém podávání cizorodé látky. Stimulace biosyntézy indukčních enzymů zpětně zrychluje metabolismus daného léčiva. Indukce není substrátově specifická, proto se urychluje metabolismus i některých dalších léků, které pacient současně užívá, což je podkladem lékových interakcí. Proces detoxikace končí konjugací substrátu s glukuronátem, čímž se zvýší jeho rozpustnost ve vodě a umožní vyloučení konjugátu močí [7,8,9].

Cytochrom P450 (CYP) není pouze jedním enzymem, ale zahrnuje celou řadu enzymů, které jsou děleny do 4 genových rodin CYP 1 – CYP 4 a ty dále do 1–13 podskupin. Tyto enzymy se kromě detoxikačních procesů uplatňují i při syntéze prostaglandinů, cholesterolu, žlučových kyselin, steroidních hormonů, ale také při syntéze a degradaci aktivní formy D vitamínu. Hydroxylázy jsou totiž přítomny i v mitochondriích nadledvinek. Hydroxylace cholekalciferolu na 25. uhlíku se účastní mitochondriální a mikrozomální enzymy CYP27A1 a CYP3A4 v játrech. Následná 1 α

hydroxylace probíhá pod kontrolou CYP27B1 v ledvinách. Degradace 1,25–hydroxycholekalciiferolu, ale také 25–hydroxycholekalciiferolu hydroxylací na 23. nebo 24. uhlíku je zprostředkován účinkem enzymu CYP24A1, který je exprimován především v ledvině. V játrech a střevu probíhá přeměna D vitamínu na inaktivní metabolity převážně za katalytického působení CYP3A4 [10,11].

Antiepileptika se řadí mezi xenobiotika, která mohou měnit expresi určitého enzymu cytochromu P450. Děje se tak prostřednictvím vazby antiepileptika na pregnanový X receptor (PXR) v buněčném jádře, která moduluje transkripční pochody, jejichž výsledkem je zvýšená, nebo naopak snížená syntéza daného enzymu [12].

a) Urychlená degradace vitamínu D

Při chronickém užívání antiepileptik, jako je fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon a topiramát v dávce vyšší než 200 mg/den, dochází ke zvýšení exprese enzymů (CYP 24A1 a CYP3A4) podílejících se na odbourávání vitamínu D (jak biologicky nejúčinnějšího metabolitu 1,25–hydroxycholekalciiferolu, tak i zásobního 25–hydroxycholekalciiferolu) a tedy k rozvoji D vitamínové deficience [12,13,14,15]. Nedávno v experimentu (u prasat) objeveným mechanismem indukujícím D vitamínovou deficienci je i snížená exprese dvou důležitých 25-hydroxyláz (CYP2D25 a CYP27A1) potřebných pro přeměnu cholekalciiferolu na 25-hydroxycholekalciiferol. Tento účinek byl po-

Tabulka 1
Rozdělení antiepileptik podle vlivu na cytochrom P450

Epileptika indukující cytochrom P450	Epileptika neindukující cytochrom P450
felbamát	etosuximid (Petinimid)
fenobarbital (Phenaemal, Phenaemaletten)	gabapentin (Gabalept, Neurontin, APO.GAB, Gabagamma, Gabanox, Gabapentin-Teva, Gabator, Gordius, Grimodin)
fenytoin (Epilan D)	pregabalin (Lyrica)
karbamazepin (Biston, Tegretol, Timonil, Neurotop)	klobazam (Frisium)
primidon (Liskantin)	klonazepam (Rivotril)
topiramát nad 200 mg/den (Topamax, Erravia, Topilept, Topilex, Topimark, Topiramat Actavis, Galex, Mylan, Orion, Sandoz nebo Ratiopharm)	levetiracetam (Keppra)
	lamotrigin (Lamictal, Epimil, Triginet)
	tiagabin (Gabitril)
	topiramát do 200 mg/den
	valproát (Orfiril, Depakine, Convulex, Valproat Chrono Sandoz)-inhibitor
	vigabatrin (Sabril)
	zonisamid (Zonegran)
	lacosamid (Vimpat)
	rufinamid (Inovelon)
	eslikarbazepin (Zebinix)
	retigabin (Trobal)

zorován u fenobarbitalu a byl závislý na dávce [16]. Těmito mechanismy lze vysvětlit vyšší výskyt osteomalacií, které vznikají z dlouhodobého těžkého deficitu vitamínu D, i mezi pacienty užívajícími antiepileptika.

Pro osteomalacii je typická hypokalcémie, velmi nízká kalcie, zvýšená aktivita kostní frakce alkalické fosfatázy, velmi nízká sérová hladina 25-hydroxycholecalciferolu, sekundární hyperparatyreóza a těžká demineralizace kostní tkáně měřená denzitometricky. Při histomorfometrickém vyšetření z kostní biopsie nacházíme zvýšené množství osteoidu. U části (zhruba u 40 %) lze nalézt na rentgenu typické Looserovy zóny (zóny přestavby a pseudofrakturny) na pánvi, lopatkách, žebrech či dlouhých kostech. Klinicky se osteomalacie projevuje zejména bolestmi kostí a kolébovou kachní chůzí v důsledku proximální svalové slabosti. V dětském věku, anebo po dlouholetém trvání osteomalacie v dospělosti dochází k deformitám kostí. V místě pseudofrakturny může ovšem při úrazu dojít k úplné fraktuře [17,18,19]. U antiepileptik neindukujících cytochrom P450, např. valproát sodný, se předpokládá, že s metabolismem vitamínu D neinterferují. Opačný pohled přinesl experiment českých autorů, který byl publikován v roce 2011 [20].

Výsledky studií zjišťujících hladinu vitamínu D a výskyt osteomalacie mezi pacienty užívajícími dlouhodobě antiepileptika (minimálně 2 roky) jsou závislé na výběru nemocných. Mezi pacienty institucionalizovanými, tj. v ústavní léčbě, pro jejich současný pohybový či mentální deficit, kteří tudíž nejsou vystaveni účinku slunečního záření potřebného pro tvorbu cholecalciferolu v kůži, je výskyt osteomalacie vysoký – až u 60 % [4,5]. Baer ve skupině 338 dětí prokazuje, že pro rozvoj deficitu vitamínu D je důležitější chybění osvitů slunečním zářením než užívání antiepileptik [21]. Ambulantní pacienti bez pohybového postižení znemožňujícího pohyb venku dosahují samozřejmě uspokojivějších výsledků, co se týče laboratorních parametrů kostního metabolismu a i měření kostní denzity (BMD) a výskyt osteomalacie u nich je výjimečný. Výskyt deficitu vitamínu D mezi pacienty léčenými antiepileptiky je vysoký – u dospělých až 74 %, podobný výsledek byl zjištěn i u dětí [22,23,24]. Záleží ovšem také na zeměpisné šířce, expozici slunečnímu záření, věku, malabsorpci tuků, onemocněních jater a ledvin, které se na vzniku deficitu vitamínu D podílejí. V České republice zatím nebyla publikována studie, která by se zabývala vyšetřením hladiny vitamínu D u těchto pacientů.

Následkem deficitu vitamínu D v organismu klesá produkce proteinu vázajícího vápník, a tím se snižuje vstřebávání vápníku střevní sliznicí, dochází k rozvoji hypokalcémie a sekundární hyperparatyreózy. Následkem sekundární hyperparatyreózy

je uvolnění kalcia ze skeletu, urychlení kostní remodelace, pokles BMD a zvýšení rizika zlomenin.

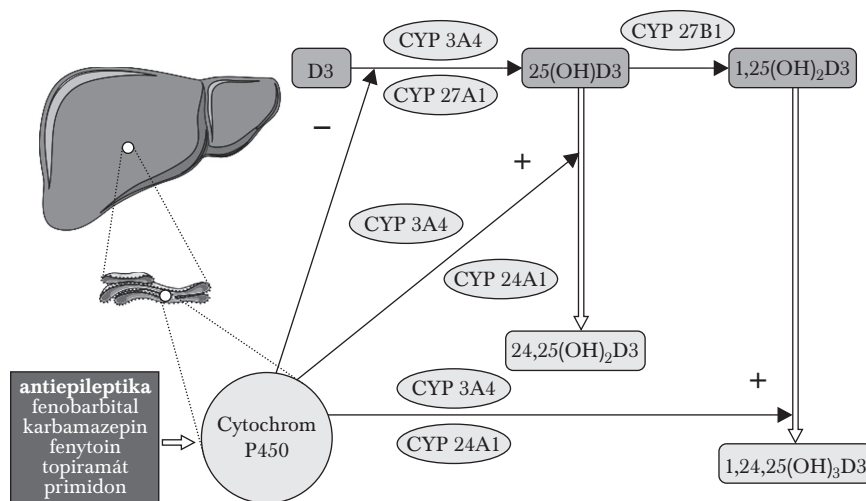
b) Snížené vstřebávání vápníku střevní sliznicí nezávisle na vitamínu D

Antiepileptika mohou snižovat vstřebávání kalcia enterocytem i při normální hladině vitamínu D. Při in vivo studii vedlo podávání fenytoinu k signifikantnímu poklesu střevní absorpce vápníku u krys, zatímco ve skupině krys, kterým byl podáván fenobarbital, tento účinek pozorován nebyl. Hladina proteinu vázajícího vápník byla v obou skupinách stejná. Zdá se tedy, že fenytoin má přímý účinek na transport vápníku střevní sliznicí nezávisle na vitamínu D [25]. Rovněž v klinické studii sledující intestinální absorpci kalcia pacientů léčených fenytoinem zjištěný pokles nekoreloval s hladinou 25-OH D vitamínu, což by se dalo rovněž vysvětlit přímým účinkem fenytoinu na střevní absorpci kalcia [26].

c) Deficit vitamínu K

Pacienti užívající antiepileptika ze skupiny induktorů mohou trpět deficitem vitamínu K, ke kterému dochází nejspíše stejným mechanismem jako u vitamínu D, tj. urychleným odbouráváním v důsledku indukce cytochromu P450. U gravidních patientek léčených tímto druhem antiepileptik byla v minulosti velká obava z rozvoje hemoragické choroby u novorozence, a byl proto aplikován preventivně Kanavit v posledním měsíci těhotenství [10,27,28]. V posledních letech se tyto obavy nepotvrdily a od aplikace Kanavitu se upustilo. Deficit vitamínu K2 je považován za jeden z mož-

Obr. 1
Mechanismus zásahu induktorů cytochromu P450 do metabolismu vitamínu D



Vysvětlivky: D3 – cholecalciferol; 25(OH)D3 – 25-hydroxycholecalciferol; 1,25(OH)2D3 – 1,25 – dihydroxycholecalciferol; CYP 3A4 – enzym z genové rodiny 3 cytochromu P450 exprimovaný v játrech a střevě, podílí se na syntéze a zejména degradaci aktivních metabolitů vitamínu D; CYP 27A1 – enzym z genové rodiny 27 cytochromu P450 umožňující hydroxylaci na 25. uhlíku cholecalciferolu, exprimován v játrech; CYP 27B1 – enzym z genové rodiny 27 cytochromu P450 exprimovaný v ledvinách, jehož účinkem vzniká hydroxylaci na 1. uhlíku 1,25(OH)2D3; CYP 24A1 – enzym z genové rodiny CYP24, který se podílí na degradaci (24 - hydroxylaci) 25(OH)D3 i 1,25(OH)2D3

ných patogenetických mechanismů vzniku osteopenie či osteoporózy při léčbě antiepileptiky. Vitamín K2 totiž kromě svého působení na koagulaci krve funguje jako kofaktor karboxylace glutamátu na karboxyglutamát. Karboxylace osteokalcinu je důležitá pro uvolnění propeptidu, sekreci osteokalcinu a jeho vazbu na kostní minerál. Vitamín K také stimuluje diferenciaci stromálních buněk v osteoblasty. Zvýšená koncentrace nedostatečně karboxylovaného osteokalcinu je spojena se zhoršením kvality kosti a zvýšeným rizikem fraktur zjištěné u postmenopauzální osteoporózy [29]. Stanovení koncentrace nedostatečně karboxylovaného osteokalcinu je spolehlivým parametrem vypovídajícím o deficitu vitamínu K, toto vyšetření však není dostupné v běžné klinické praxi [30]. Karboxylaci podléhá i tzv. matrix GLA – protein (MGP), který je také důležitou součástí organické kostní matrix, a rovněž je produkován buňkami hladkého svalstva cévní stěny, kde působí jako výrazný inhibitor tvorby kalcifikací. V experimentu byl prokázán příznivý efekt suplementace vitamínem K2 na BMD tibie u krys, kterým byl po dobu 5 týdnů podáván fenytoin [31] viz graf 1.

d) Snížená sekrece kalcitoninu

Na zvřecích modelech byl prokázán inhibiční efekt fenytoinu na sekreci kalcitoninu. Snížené hladiny kalcitoninu byly popsány i u pacientů s epilepsií. Předpokládá se, že snížená hladina kalcitoninu může akcelarovat kostní resorpci [32,33]. Zůstává otázkou, zda se vůbec tento mechanismus nějakým zásadním způsobem uplatňuje na rozvoji osteopatie, jelikož kalcitonin má pro kalciovou homeostázu minorní význam [13].

e) Hyperparatyreóza

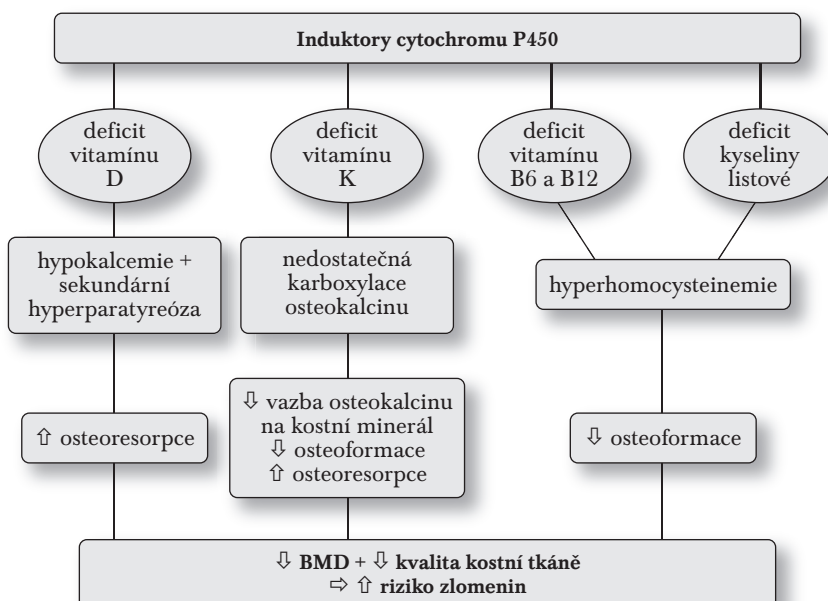
Zvýšené hladiny parathormonu jsou nejčastěji sekundární odpovědí na nízké hladiny vitamínu D, a tím snížené vsře-

bávání vápníku střevní sliznicí. Stejně však jsou nacházeny zvýšené hladiny parathormonu u pacientů léčených antiepileptiky s normálními hladinami vitamínu D [34]. U těchto pacientů však je zjišťována hypokalcémie, která může být způsobena snížením střevní absorpce kalcia přímo indukované antiepileptikem (viz výše bod b). Zvýšené hladiny parathormonu mohou zvýšit kostní obrat a způsobit úbytek kostní hmoty.

f) Přímý účinek na kostní buňky

Přímý stimulující účinek antiepileptik na aktivitu osteoblastů byl prokázán in vitro u fenytoinu. Tento efekt se očekával, jelikož poměrně častým nežádoucím účinkem fenytoinu je gingivální hyperplazie v důsledku stimulačního účinku na fibroblasty. Chronické užívání fenytoinu může vést k tvarovým změnám obličeje připomínajícím akromegalii, jelikož tloušťka obličejových a maxilárních kostí je zvětšená [35]. Právě u fenytoinu jsou k dispozici konzistentní data, dokladující zvýšené markery kostní formace (kostní izoenzym alkalické fosfatázy a osteokalcin) u pacientů léčených tímto preparátem. Elevace markerů kostní formace koreluje s dávkou fenytoinu [35]. Rovněž i při užívání karbamazepinu byly popsány stejné biochemické změny. In vitro (na kulturách myších lebek) byl také prokázán stimulující vliv fenytoinu na osteoklasty, urychlená resorpce kosti byla doprovázena poklesem BMD [36]. Kostní biopsie u pacientů léčených fenytoinem prokázaly urychlení kostní remodelace, ale jelikož nebyla stanovena hladina vitamínu D a parathormon, není jasné, zda urychlení kostní remodelace je způsobeno sekundární hyperparatyreózou či přímým účinkem fenytoinu [37]. U pacientů léčených fenytoinem zjišťujeme urychlení kostní přestavby (markerů osteoformace i osteoresorpce) i při normálních hladinách parathormonu, vit. D i sérového kalcia [35]. Převaha resorpce nad formací je pak podkladem úbytku kostní hmoty.

Obr. 2
Antiepileptika, vitamínové deficity a dopad na skelet



g) Hyperhomocysteinemie

Je známo, že homocystein má nepříznivý vliv na skelet, konkrétně jde o interferenci s tvorbou příčných spojek molekul kolagenu, která narušuje osteoformaci. Jelikož induktory cytochromu P450 navozují i deficit kyseliny listové, vitamínu B6 a B12, u pacientů léčených těmito antiepileptiky zjišťujeme hyperhomocysteinemii, protože deficit těchto vitamínů blokuje přeměnu homocysteinu na methionin [38,39] – viz obr. 2. V populaci epileptiků měla hladina homocysteinu negativní prediktivní vliv na hodnotu denzity kostního minerálu v bederní páteři [38].

h) Hypogonadismus

Užívání antiepileptik a i některé druhy epilepsie mohou být doprovázeny změnami hladin pohlavních hormonů. Předpokládá se vliv nízké hladiny estrogenu a testosteronu na pokles kostní denzity. Induktory cytochromu P450

urychlují odbourávání pohlavních hormonů a současně zvyšují syntézu globulinu vázajícího sexuální hormony (SHBG), a snižují tak hladiny volné biologicky účinné frakce pohlavních hormonů v séru. Již byla provedena první studie, která potvrzuje u žen léčených induktory cytochromu P450 zvýšené hladiny SHBG, snížené hladiny estradiolu a současně větší pokles BMD, a to i bez prokázaného deficitu vitamínu D [40]. U mužů jsou sniženy hladiny testosteronu a zvýšené hladiny estradiolu, jelikož je stimulován účinek aromatázy (CYP19A1), jež je součástí enzymatického systému cytochromu P450, a podílí se na přeměně testosteronu na estradiol – viz *obr. 3* [10,41]. Léčba takového hormonální poruchy substitucí testosteronem současně s inhibítor aromatázy (testolactonem) se proto ukázala být účinnější než substituční léčba samotná [42].

ch) Genetické vlivy

Lze předpokládat i vliv genetických faktorů, jelikož existuje rozdílná individuální citlivost vůči nežádoucím účinkům antiepileptik na skelet. U dospělých pacientů léčených antiepileptiky (induktory i neinduktory) byl pokles BMD ovlivněn genotypem receptoru pro vitamín D (VDR) [43].

2. Antiepileptika neindukující cytochrom P450

a) Valproát – inhibitor cytochromu P450

Valproát sodný nepatří mezi induktory cytochromu P450, naopak je znám jeho inhibiční účinek na tento enzymatický systém. Zatímco sporadické studie negativní efekt valproátu na kostní metabolismus (biochemické abnormality a pokles BMD) neprokazují [44], výsledky dalších studií jsou konzistentní v názoru, že valproát má negativní důsledky pro skelet měřený poklesem BMD a zvýšeným rizikem zlomenin podobně jako induktory cytochromu P450 [45,46,47,48]. Pokles BMD indukovaný valproátem byl popsán i na zvířecích modelech [49]. Mechanismus, kterým valproát zasahuje do kostního metabolismu, není zatím objasněn.

V studii provedené u 40 dospělých na dlouhodobé monoterapii valproátem byla nalezena hyperkalcémie, nízké hladiny metabolitů vitamínu D, zvýšené markery kostní resorpce i kostní formace a pokles BMD [50]. Ačkoliv je valproát považován za inhibitor cytochromu P450, v loňském roce se podařilo prokázat autorům z Olomouce a Hradce Králové v ojedinělém experimentu zvýšení exprese CYP24 na buňkách hepatocelulárního karcinomu jater indukované valproátem, zprostředkované VDR receptorem a závislé na dávce. Stejný účinek byl prokázán i na ledvinových buňkách lidských embrií. To by teoreticky mohlo vysvětlit, proč u pacientů léčených valproátem můžeme také nalézt snížené hladiny metabolitů vitamínu D [20].

Užívání valproátu může vést ke klinicky závažným hormonálním poruchám, ovšem není zatím důkaz, že by

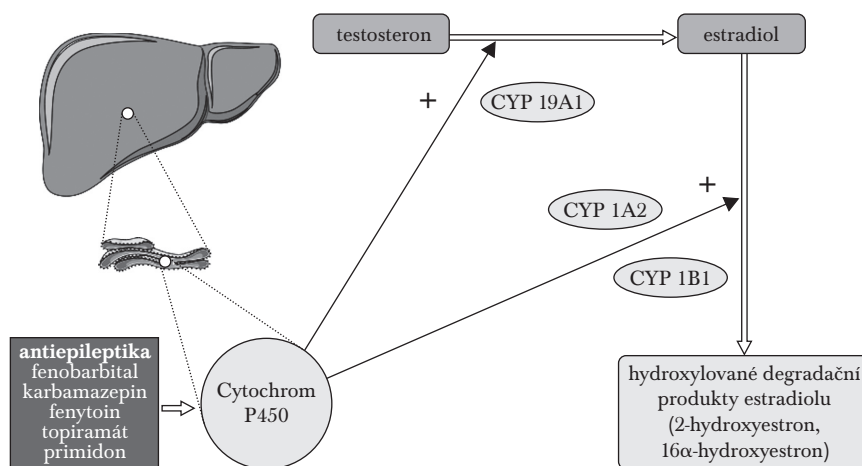
tyto změny v hladinách pohlavních hormonů měly signifikantní vztah k hodnotám BMD u epileptiků. Valproát snižuje hladinu estradiolu a naopak stimuluje syntézu SHBG a testosteronu (zvýšením aktivity C17 hydroxylázy a naopak inhibicí aromatázy). U poloviny žen jsou zjišťovány zvýšené hladiny testosteronu, u některých až s rozvojem hyperandrogenismu a syndromu polycystických ovarií [10,41]. Důvodem zvýšených hladin gonadotropních hormonů a testosteronu může být také in vitro zjištěný výrazný antagonismus androgenového receptoru, tj. periferní rezistence na testosteron indukovaná valproátem [51].

V případě valproátu sodného, podávaném dětským pacientům s epilepsií byla prokázána poléková hyperkalciurie a hyperfosfaturie. Tato porucha vylučování kalcia močí v rámci tzv. Fanconioho syndromu je proto považována za další možný mechanismus nepříznivého účinku antiepileptik zasahujícího do kostního metabolismu [46]. Dlouhodobá terapie valproátem u dětí vede k poruše formace chrupavky a předčasné osifikaci růstových plotének, což má za následek zábranu růstu kosti, a tím dosažení nižší tělesné výšky. Nižšího vzrůstu byly i děti užívající kombinovanou léčbu valproátu s lamotriginem [52].

b) Ostatní antiepileptika neindukující cytochrom P450 – lamotrigin, levetiracetam, gabapentin, clonazepam

Zatím je k dispozici velmi málo studií hodnotících vliv novějších antiepileptik na skelet. Jen v několika málo pracích se zdá, že lamotrigin nemá vliv na denzitu ani biochemické markery u dospělých pacientů [53,54,55]. U dětských pacientů nejsou data konzistentní. Některé studie pokles BMD neprokazují a jiné naopak při této terapii (stejně tak i při kombinované léčbě lamotriginem) dokladují pokles BMD, nižší tělesnou výšku a snížené markery osteoformace [52,56]. Populace dětských pacientů léčených antiepileptiky s prokázaným poklesem denzity kostního minerálu oproti věkové normě je do budoucna znevýhodněna, jelikož nedosáhne vrcholové kostní denzity, a tím dosahuje ještě

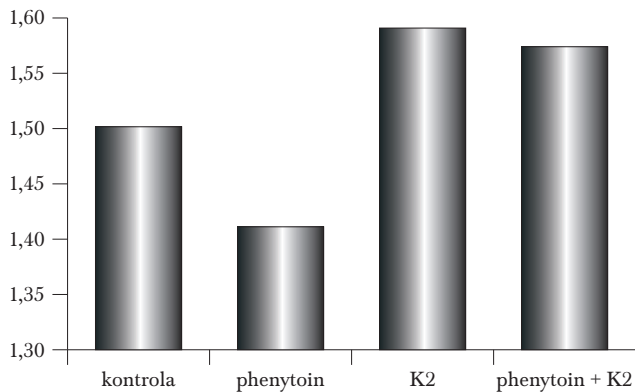
Obr. 3
Pokles hladiny pohlavních hormonů (testosteronu a estradiolu) v důsledku léčby antiepileptiky indukujícími cytochrom P450



CYP 19A1 – aromatáza – enzym navozující přeměnu testosteronu na 17 - estradiol
CYP 1A2, CYP 1B1 – enzymy (hydroxylázy) degradující 17 - estradiol

Graf 1

Efekt 5 týdenního podávání fenytoinu a v kombinaci s vitamínem K2 (menatetrenon) na densitu kostního minerálu tibie rostoucích krys



Legenda: kontrola – densita kostního minerálu (BMD) na tibii kontrolní skupiny krys; fenytoin – BMD na tibii po 5 týdenním podávání fenytoinu; K2 – BMD na tibii po 5 týdenním podávání vitamínu K2 (menatetrenon); fenytoin+K2 – BMD na tibii po 5 týdenním podávání fenytoinu současně s vitamínem K2

nižších hodnot denzity v obdobích spojených s fyziologickými ztrátami denzity (v postmenopauzálním věku žen, ve věku nad 65 u mužů) [48]. Levitiracetam na zvířecích modelech sice nevedl poklesu BMD, ale byla prokázána snížená odolnost femuru vůči frakturám, tento preparát má zřejmě tedy vliv především na kvalitu kosti než na pokles kostního minerálu [57,58]. Gabapentin ve velké prospektivní studii u starších mužů vedl k poklesu BMD [59]. I clonazepam byl spojen se zvýšením rizika zlomenin [60].

3. Inhibitory karboanhydrázy – topiramát, zonisamid

Pro antiepileptika zonisamid a topiramát je společná inhibice karboanhydrázy, což představuje pro pacienty užívající tyto preparáty riziko metabolické acidózy. Jde o renální tubulární hyperchloremickou acidózu s defektní reabsorpcí bikarbonátových iontů v proximálním tubulu. Při užívání topiramátu je zjišťován pokles sérového bikarbonátu u 32–67 % pacientů. Chronická neléčená acidóza může být příčinou osteomalacie (u dětských pacientů křivice) nebo osteoporózy a tvorby močových kamenů [61,62,63]. U dětí může být acidóza také příčinou nižšího vzrůstu. Z uvedených důvodů se nedoporučuje oba preparáty kombinovat.

Monitorace nežádoucích účinků antiepileptik na skelet

Požadavky na monitoraci nežádoucích účinků antiepileptik na skelet se týká zejména pacientů léčených dlouhodobě induktory cytochromu P450 a valproátem. Riziko osteopatie indukované antiepileptiky se zvyšuje s délkou podávání antiepileptika, počtem antiepileptik při kombinované léčbě a kumulativní dávkou [64]. Pacienti by měli mít dostatečný příjem vápníku (dle věkové kategorie), vitamínu D, kontrolování hladiny kalcia, fosforu, vitamínu D, alespoň jednou za 5 let provedeno denzitometrické vyšetření skeletu, u pacientů s dalším rizikovým faktorem pro osteoporózu (zejména postmenopauzální ženy a muži nad 65 let) by in-

tervaly kontrol měly být kratší. Většina autorů doporučuje preventivně suplementovat vitamínem D pacienty užívající induktor cytochromu P450, a to dávkou alespoň 800 IU denně. Měření hladiny 25-OH vitamínu D nám umožní určit, zda je tato dávka dostatečná k dosažení optimální hladiny mezi 75–100 nmol/l. U pacientů léčených topiramátem či zonisamidem je třeba pomýšlet na riziko metabolické acidózy s nefrokalcinózou a osteoporózou, a proto je doporučováno alespoň po zahájení terapie zkontrolovat hladinu bikarbonátu.

Závěr

Sledování nežádoucích účinků antiepileptik by mělo zahrnovat i vyšetření metabolismu kalcia, vitamínu D a denzity kostního minerálu, jelikož antiepileptika vedou k poruchám kostního metabolismu a poklesu denzity kostního minerálu, a tím k snížené odolnosti vůči vzniku zlomeniny. Věnovat pozornost stavu skeletu epileptika je důležité z důvodu vyššího rizika úrazu, které je dáno jednak samotnými epileptickými záchvaty, ale i častějšími pády. Zhoršená nervosvalová koordinace a nestabilita chůze může být způsobena neurologickými deficity, které jsou u některých pacientů s epilepsií přítomny (parézy, mozečkové dysfunkce), ale i nežádoucím vlivem antiepileptik na centrální nervový systém. Obava z negativních následků na skelet by měla být zejména v těch etapách života epileptika, kdy se předpokládá zrychlená kostní ztráta, jako jsou postmenopauzální ženy a muži nad 65 let, nebo při současném onemocnění či další medikaci představující riziko vzniku osteoporózy. Všichni pacienti na antiepileptikách by měli mít zavedena preventivní režimová a dietní opatření, ať jsou léčeni pro epilepsii, či z jiné indikace, tj. léčby analgetické, psychiatrické či antimigrenózní. V případě nasazené léčby induktory cytochromu P450 by se měl vitamín D preventivně suplementovat. Terapie v případě zjištěné osteopatie by měla zohlednit individuální riziko úrazu epileptika a typ antiepileptika, které užívá. Základním principem je suplementace kalcia a vitamínu, jejichž deficit máme možnost změřit nebo jej alespoň předpokládat. Máme i možnosti terapie, která ovlivní urychlenou kostní remodelaci, zvýší densitu kostního minerálu, a sníží tak riziko zlomeniny.

Literatura:

- Nevšímalová S, Růžička E, Tichý J et al. Neurologie. Praha; Galén 2002; pp 217–226.
- EpiStop. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Praha; Maxdorf 2010; pp 23–33.
- Komárek V. Epileptické záchvaty a syndromy. Praha; Galén 1997; pp 127–145.
- Dent CE, Richens A, Rowe DJF. Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. Br Med J 1970;4:69–72.
- Hoikka V, Savolainen K, Alhava EM. Osteomalacia in institutionalized epileptic patients on long-term anticonvulsant therapy. Acta Neurol Scand 1981;64:122–131.
- Vestergaard P. Epilepsy osteoporosis and fracture risk – meta-analysis. Acta Neurol Scand 2005;112:277–286.
- Duchoň J. Lékařská chemie a biochemie. Praha; Avicenum 1985;408–410: 661–675.
- Karlson P, Gerok W, Gross W. Pathobiochemie. Praha; Academia 1987; pp 314–318.
- Murray RK. Harperova biochemie. 4th ed. Praha; H a H 2002; 743–748.
- Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. Epilepsia 2003;44:11–20.
- Cetinkaya Y, Kurtulmus YS. The effect of oxcarbazepine on bone metabolism. 2009;120:170–175.
- Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. Lancet 2002;360:1150–1162.

13. Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav* 2004;5:3–15.
14. Bartl R. Antiepileptika induzierte Osteopathie; Formen Pathogenese Prophylaxe Früherkennung Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:1475–1479.
15. Pack AM. Treatment of epilepsy to optimize bone health. *Curr Treat Opt Neurol* 2011;13:346–354.
16. Hosseinpour F, Ellfolk M, Norlin M. Phenobarbital suppresses vitamin D3 25-hydroxylase expression; a potential new mechanism for drug – induced osteomalacia. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357:603–607.
17. Broulík P. Osteoporóza. Praha; Maxdorf Jessenius 1999; p 126.
18. Kocián J. Osteoporóza a osteomalacie. Praha; Triton 1997; pp 171–172.
19. Smith R, Wordworth P. Clinical and biochemical disorders of the skeleton. Oxford; Oxford University Press 2005; pp 173–205.
20. Vrzal R, Dorcakova A, Novotná A. Valproic acid augments vitamin D receptor – mediated induction of CYP24 by vitamin D3; a possible cause of valproic acid – induced osteomalacia? *Toxicol Letters* 2011;200:146–153.
21. Baer MT, Kozłowski BW, Blyler EM. Vitamin D calcium and bone status in children with developmental delay in relation to anticonvulsant use and ambulatory status. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1042–1051.
22. Fuleihan GEH, Dib L, Yamout B. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone* 2008;43:149–155.
23. Mikati MA, Dib L, Yamout B. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants. *Neurol* 2006;67:2005–2014.
24. Shellhaas RA, Joshi SM. Vitamin D and bone health among children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2010;42:385–393.
25. Koch HU, Kraft D, Herrath D. Influence of diphenylhydantoin and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. *Epilepsia* 1972;13:829–834.
26. Mosekilde L, Melsen F. Dynamic differences in trabecular bone remodeling between patients after jejuno-ileal bypass for obesity and epileptic patients receiving anticonvulsant therapy. *Metab Bone Dis* 1980;2:77–82.
27. Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD. Management issues for women with epilepsy. *Neurology* 1998;51:949–956.
28. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:117–124.
29. Štěpán J. Význam vitamínu K pro kvalitu kosti, pro kalcifikované tkáně. *Prakt Lék* 2005;85:326–330.
30. Žofková I. Význam vitamínu K pro kostní metabolismus. *Osteol Bull* 2007;12:49–51.
31. Onodera K, Takahashi A, Sakurada S. Effect of phenytoin and/or vitamin K2 (menatetrenone) on bone mineral density in tibiae of growing rats. *Life Sci* 2002;70:1533–1542.
32. Pack AM, Gidal B, Vasquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med* 2004;71:S42–48.
33. Valsamis HA, Arora SK, Labban B. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metabol* 2006;3:36–46.
34. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:1003–1009.
35. Lau KHW, Nakade O, Barr B. Phenytoin increases markers of osteogenesis for the human species in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2347–2353.
36. Takahashi A, Onodera K, Shinoda H. Phenytoin and its metabolite 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin show bone resorption in cultured neonatal mouse calvaria. *Jpn J Pharmacol* 2000;82–84.
37. Mosekilde L, Melsen F. Dynamic differences in trabecular bone remodeling between patients after jejuno-ileal bypass for obesity and epileptic patients receiving anticonvulsant therapy. *Metab Bone Dis* 1980;2:77–82.
38. Elliot JO, Jacobson MP, Haneef Z. Homocysteine and bone loss in epilepsy. *Seizure* 2006;16:22–34.
39. Khanna S, Pillai KK, Vohora D. Bisphosphonates in phenytoin – induced bone disorder. *Bone* 2011;48:597–606.
40. Pack AM, Morrell MJ, McMahon DJ. Normal vitamin D and low free estradiol levels in women on enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2011;21:453–458.
41. Rättyä J, Pakarinen AJ, Knip M. Early hormonal changes during valproate or carbamazepin treatment – 3 month study. *Neurology* 2001;57:440–444.
42. Herzog AG, Klein P, Jacobs AR. Testosterone versus testosterone and testolactone treating reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadismus. *Neurology* 1998;50:782–784.
43. Lambrinoudaki I, Kaparos G, Armeni E. BsmI vitamin D receptor's polymorphism and bone mineral density in men and premenopausal women on long-term antiepileptic therapy. *Eur J Neurol* 2010;18:93–98.
44. Triantafyllou N, Lambrinoudaki I, Armeni E. Effect of long – term valproate monotherapy on bone mineral density in adults with epilepsy. *J Neurol Sci* 2010;290:131–134.
45. Ecevit C, Aydoğan A, Kavaklı T. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2004;31:279–282.
46. Sheht RD, Wesolowski CA, Jacob JC. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995;127:256–262.
47. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007;18:129–142.
48. Sheth RD. Bone health in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:30–35.
49. Senn SM, Kantor S, Poulton IJ. Adverse effects of valproate on bone; defining a model to investigate the pathophysiology. *Epilepsia* 2010;51:984–993.
50. Sato Y, Kondo I, Ishida S. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001;57:445–449.
51. Death AK, Grath KCY, Handelsman DJ. Valproate is anti-androgen and anti-progestin. *Steroids* 2005;70:946–953.
52. Guo ChY, Ronen GM, Atkinson SA. Long – term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;1141–1147.
53. Pack AM, Morell MJ, Marcus R. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005;57:781–786.
54. Pack AM, Morell MJ, Randall A. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008;70:1586–1593.
55. Herman ST. Screening bone mineral density in epilepsy; a call to action but what action? *Epilepsy Curr* 2009;9:44–46.
56. Sheth RD, Hermann BP. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol* 2007;37:250–254.
57. Nissen-Meyer LSH, Svalheim S, Tauboll E. Levetiracetam phenytoin and valproate act differently on rat bone mass structure and metabolism. *Epilepsia* 2007;48:1850–1860.
58. Nissen-Meyer LS, Svalheim S, Tauboll E. How can antiepileptic drugs affect bone mass structure and metabolism? Lessons from animal studies. *Epilepsia* 2008;17:187–191.
59. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men; a prospective study. *Neurology* 2008;71:723–730.
60. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004;45:1330–1337.
61. Sheth RD. Metabolic concerns associated with antiepileptic medication. *Neurology* 2004;63:24–29.
62. Mirza N, Marson AG, Pirmohamed M. Effect of topiramate on acid – base balance; extent mechanism and effects. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:655–661.
63. Kyoung H, Yumie R, Hyang WL. The effect of topiramate monotherapy on bone mineral density and markers of bone and mineral metabolism in premenopausal women with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1884–1889.
64. Beerhorst K, Schouwenaars FM, Tan IY. Epilepsy; fractures and the role of cumulative antiepileptic drug load. *Acta Neurol Scand* 2012;125:54–59.