

УДК 616.853:575.113 : 612.014.42:616-085  
 © Смоланка В.І., Орос М.М., 2011

## ЗМІНИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ З ЕПІЛЕПСІЄЮ

Смоланка В.І., Орос М.М.

ОКЦНН, м. Ужгород; РП, м. Хуст

За останнє десятиріччя проблема індукованих остеопатій отримала активний розвиток завдяки покращенню діагностики та проведенню адекватного аналізу ускладнень фармакотерапії епілепсії. Більшість авторів притримується думки, що прийом антиепілетичних препаратів (АЕП) – є незалежним фактором високого ризику захворювань кісткової системи у широкому віковому діапазоні [1]. Крім цього інші побічні ефекти АЕП (наприклад атаксія) збільшують ризик падіння хворого. Ризик переломів кісток на фоні АЕП – індукованої остеопатії у хворих із епілепсією є набагато більшим, ніж в середньому у популяції. Але цей ризик має багатофакторну етіологію. З одного боку, переломи можуть бути наслідком падіння, що зумовлено безпосередньо епілептичними нападами, або падіннями які не пов'язані із даними нападами. З іншого боку, переломи кісток у хворих що довго приймають АЕП, частіше виникають за рахунок зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що обумовлено безпосередньо дією антиконвульсантів. Порушення мінерального обміну на фоні прийому АЕП носить мультифакторний характер та включає гіпокальціємію, гіпофосфатемію, зниження в крові активних метаболітів вітаміну D, гіперпаратиреозидизм.

АЕП-індукований остеопороз відноситься до вторинних остеопорозів, збільшує кількість ускладнень під час терапії епілепсії, тривалість втрати працездатності, додатково збільшує біль та страждання пацієнтів.

Вперше про АЕП – індуковані переломи повідомив ще в 1973 році D.Vasconcelos, який проаналізував ризик перелому хребта у хворих із епілепсією [2]. Під час дослідження 15 із 1487 хворих на епілепсію скаржилися на хронічну біль в спині всім було проведено рентгенографію хребта і у 15 виявлено компресійні переломи хребців грудного відділу хребта. Багато переломів було під час сну, що виключало ймовірність такого механізму розвитку травми, як падіння під час епілептичного нападу.

Також проблема АЕП-обумовлених переломів кісток детально описана ще в другій половині двадцятого століття в роботах L.Lidgren та A.Walloe. Автори провели ретроспективне дослідження 87 дорослих пацієнтів із епілепсією, які приймали антиконвульсанти більше шести років. В результаті аналізу отриманих даних дослідники прийшли до висновку, що прийом АЕП збільшує ризик розвитку переломів кісток в 6 разів в порівнянні із здоровими особами відповідного віку та статі [4]. В роботі було відмічено, що найчастіше виникав перелом стегнової кістки.

На початку 80-х років двадцятого століття J.Allen та J.Oxley провели 5-річний ретроспективний аналіз всіх випадків перелому кісток скелету у хворих із епілепсією, що знаходилися на

лікуванні в епілептологічному центрі «Chalfont» (Англія) [3]. Було виявлено, 118 переломів у 67 хворих із епілепсією, причому люди контрольної групи відповідного віку та статі без епілепсії не мали переломів за даний період.

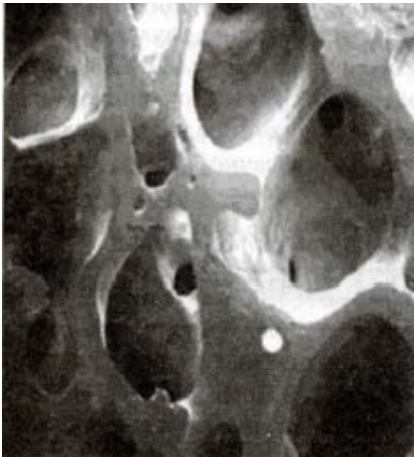
На початку двадцять першого століття A.G. Aboukasm, B.J.Smith(1999), T.Takahashi(2002), що проаналізували та узагальнили результати «спонтанних» переломів хребта, які виникли протягом сну, тобто під час нічних епілептичних нападів, та протягом епілептичного статусу, без вказівок на падіння або іншу зовнішню травму [5].

За останні десятиліття, завдяки сучасним методам діагностики (ультразвуковій та комп'ютерній рентгеновській денситометрії) було встановлено, що трабекулярна об'ємна мінеральна щільність кістки знижується у дітей та дорослих під час прийому карбамазепіну та вальпроату. У 2002 році H.Tsukahara et al. проаналізували дані подвійної енергетичної рентгеновської абсорбціометрії та рівень маркерів кісткового метаболізму (паратиреоїдного гормону, 1-альфа-25-дигідроксивітаміну D, вільного остеокальцину та маркерів резорбції кістки - карбокситермінального пропептиду 1-го типу, піридолін крос-зв'язаного тіло пептиду 1-го типу колагену) у сироватці крові дітей віком 5-19 років на фоні довготривалого прийому протиепілептичної терапії (головним чином карбамазепіну та вальпроатів). Автори переконливо довели, що довготривала протиепілептична терапія призводить до погіршення стану кісткового метаболізму у дітей, а також до остеопенії, переважно у хлопчиків.

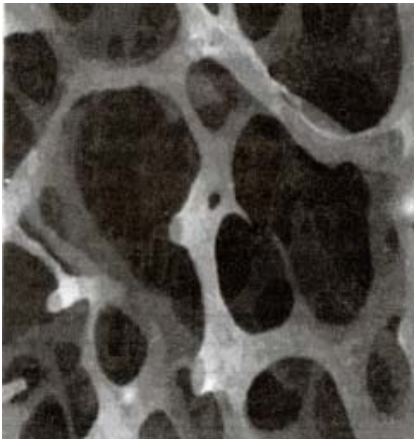
Питання порушення кісткової тканини при тривалій протиепілептичній терапії менш освітлено у вітчизняних наукових джерелах, а на практиці часто не враховується можливість виникнення АЕП – індукованого остеопорозу та відповідно не проводиться його профілактика. Тому вивчення даного питання є важливим для покращення якості життя пацієнтів із епілепсією.

**Метою** дослідження було порівняння стану кісткової тканини у хворих із епілепсією, які більше 5 років приймають АЕП та групи практично здорових людей.

**Методи та матеріали:** нами було обстежено 120 пацієнтів із епілепсією, що більше 3 років приймали карбамазепін або і вальпроати та 100 практично здорових людей контрольної групи. Середній вік хворих в першій групі був 29- $\pm$  0,6 років, а середній вік контрольної групи хворих склав 30- $\pm$  0,7 років. Кількість жінок в першій групі була склала 51 персону, а в контрольній групі – 39 жінок. Тобто, групи були аналогічні по віку та статі. Всім було проведено ультразвукову денситометрію для визначення щільності кісткової тканини за допомогою ультразвукового денситометра SONOSOT -2000.



А



Б

**Рисунок 1.** Електронна макрографія кістки в нормі (а) та при остеопорозі (б) (за D.D empsler, 1999)

Вираженість АЕП – індукованої остеопатії залежить від тривалості прийому антиконвульсантів, поєднання кількох антиконвульсантів, а також їх впливу на ферментативну функцію печінки. Тому найбільш небезпечними для мінерального обміну та

кісткової системи можуть виявитися як ензиміндукуючі (карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал), так і ензимінгібуючі (вальпроати) антиконвульсанти.

Найбільш чітко остеопороз візуалізується за допомогою електронної макрографії (див. рис 1.)

Трабекуляція кістки залежить від рівня кальцію, вітаміну D, фосфатів, а також активності остеобластів та остеокластів. Від співвідношення активності остеобластів та остеокластів залежить щільність кістки та ризик можливості перелому.

На сьогоднішній день до можливих механізмів АЕП-індукованого остеопорозу відносять:

- індукцію 450 цитохрому печінки, що призводить до підвищення катаболізму вітаміну D та зниження в крові його активних метаболітів (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін);
- зниження ефекту ендогенного паратиреоїдного гормону з розвитком вторинного гіперпаратиреоїдизму;
- дефіцит кальцитоніну;
- безпосередній вплив антиконвульсантів на активність остеобластів та остеокластів;
- інгібування метаболізму вітаміну К;
- пригнічення реабсорбції фосфатів у ниркових канальцях.

Ензиміндукуючі АЕП призводять до суттєвого зниження рівня кальція та фосфатів, підвищення рівня лужної фосфатази, що є маркером пошкодження кісткової тканини. За останні роки АЕП – індукована остеопатія описана і у пацієнтів, які приймають ензимінгібуючі антиконвульсанти. Так, у 2004 році Voluk A. Et al. виявили остеопороз у пацієнтів, що довготривало (більше одного року) приймали препарати вальпроєвої кислоти. Ефект вальпроєвої кислоти пов'язують в основному із зниженням рівню кальцію та зменшенням активності остеобластів. Описано також підсилення обміну речовин та резорбції кісткової тканини, але цей ефект вальпроатів знаходиться на етапі вивчення.

Дані про вплив антиконвульсантів на метаболізм кісткової тканини в залежності від типу їх дії наведено в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Зміна метаболізму, яка асоціюється із АЕП-індукованою остеопатією.

	Ензиміндукуючі АЕП (CBZ, PHT)	Ензимінгібуючі АЕП (VPA)
Кальцій	-	-
Фосфор	-	-/+
Лужна фосфатаза	+	-/+
Рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці	-	-/+
Формування кістки	+	-
Резорбція кістки	+	-/+
Обмін речовин у кістці	+	+

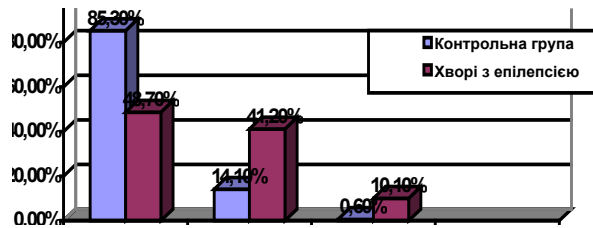
АЕП-індукована остеопатія, що виникає під час довготривалого прийому вальпроатів описана не тільки у дорослих, а і у дітей. Величина порушення мінералізації та щільності кісткової тканини у хворих із епілепсією збільшується при довготривалій комбінації вальпроатів та ламотриджина.

На сучасному етапі для ранньої діагностики остеопорозу використовують різні методи кількісної денситометрії, яка дозволяє виявити уже 2-5% втрати кісткової маси, оцінити динаміку захворювання та ефективність лікування. Найбільш поширеною є ультразвукова денситометрія, хоча вона має більшу похибку в визначеннях, ніж двоенерге-

тична рентгенівська абсорбціометрія, але завдяки своїй простоті та доступній ціні, саме ультразвукова денситометрія посідає головне місце у виявленні остеопорозу в популяції.

**Результати та їх обговорення:** за допомогою ультразвукової денситометрії ми встановили три стани кісткової тканини у обстежуваних пацієнтів: норма, остеопороз та остеопенія. Кожен стан має свої кількісні критерії щільності кісткової тканини, що визначалися рівнем мінералізації кістки – BQI та коефіцієнтом щільності кісткової тканини T-Score, також, для більш детальної характеристики стану кісткової тканини в деяких випадках визначали ко-

ефіцієнти SO, BUA та Z-Score. Рівень коефіцієнту T-Score –більше -1.0 свідчив про нормальну щільність кістки, коефіцієнт T-Score в межах від -1.0 до -2.5 свідчив про остеопенію в даного пацієнта, а показники коефіцієнту T-Score нижче -2,5 – свідчили про явище остеопорозу у досліджуваного хворого. Обидві групи пацієнтів було розділено на три підгрупи відповідно до виявленої у них щільності кісткової тканини: норма, остеопенія, остеопороз. Порівняння даних денситометрії у хворих із епілепсією та у контрольній групі наведено на діаграмі 1.



Діаграма 1. Порівняння стану кісткової тканини у хворих із епілепсією та у контрольній групі здорових осіб.

Аналізуючи діаграму 1, можна стверджувати, що за даними ультразвукової денситометрії є статистично значуща різниця у щільності кісткової тканини у хворих з епілепсією, які довготривало (більше 3 років) приймали антиконвульсанти та здорових персон аналогічного віку та статі

( $p < 0,01$ ). Менше 50% пацієнтів із епілепсією мали нормальну щільність кісткової тканини; у 41,2% пацієнтів виявлено остеопенію, а у 10,1% - мали виражений остеопороз.

**Висновок:** враховуючи той факт, що використання АЕП при епілепсії є довготривалим або життєвим, лікарі повинні враховувати метаболічні зміни в організмі пацієнта, які можуть потенційно впливати на якість та тривалість його життя. Зміни кісткової тканини у вигляді зменшення мінеральної щільності кістки на фоні прийому антиконвульсантів, різко збільшують ризик переломів у хворих із епілепсією.

Розуміння та своєчасна діагностика порушення обміну речовин, що пов'язані із прийомом АЕП дає можливість неврологам проводити своєчасну профілактику остеопорозу в даній групі хворих, не очікуючи клінічних проявів порушення щільності кісткової тканини. Ця робота є фрагментом НДР «Діагностика, лікування та прогнозування розвитку симптоматичної епілепсії у пацієнтів із неврологічними захворюваннями» № 0104U010447 кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії медичного факультету УжНУ.

Пропонується проводити профілактичне лікування остеопорозу у всіх хворих із епілепсією, що приймають антиконвульсанти більше 3 років.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Шнайдер Н.А. Влияние антиконвульсантов на костную ткань // Международный неврологический журнал 2006.-№6(10)-С. 9-15
2. Richard H. Mattson, Barry E. Gidal Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs // Epilepsy & Behavior. 2004.- Volume 5, Supplement 2.- P. 36-40.
3. Intellectual decline and patterns of cognitive deterioration in chronic epilepsy: a preliminary study / M.J. Mader, P.J. Thompson, S. Dyxkin, J.W.A. Sander and J. Oxley // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. – 1991. – Vol. 79 (5). – P. S19-S20.
4. Imran I. Ali, Lori Schuh, Gregory L. Barkley, John R. Gates Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density // Epilepsy & Behavior. – 2004. – Vol.5 (3). – P. 296-300.
5. Fumio Kubota, Akira Kifune, Nobuyoshi Shibata, Takusirou Akata, Kazuo Takeuchi, Shigeru Takahashi, Minoru Ohsawa, Fumiko Takama Bone mineral density of epileptic patients on long-term antiepileptic drug therapy: a quantitative digital radiography study // Original Research Article Epilepsy Research, Volume 33, Issues 2-3, 1999, Pages 93-97

Смолянко В.І., Орос М.М. Зміни кісткової тканини у хворих з епілепсією // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 181-183.

За результатами дослідження встановлено статистично значуща різниця у щільності кісткової тканини у хворих з епілепсією, які довготривало (більше 3 років) приймали антиконвульсанти та здорових персон аналогічного віку та статі ( $p < 0,01$ ). Менше 50% пацієнтів із епілепсією мали нормальну щільність кісткової тканини; у 41,2% пацієнтів виявлено остеопенію, а у 10,1% - мали виражений остеопороз. Розуміння та своєчасна діагностика порушення обміну речовин, що пов'язані із прийомом АЕП дає можливість неврологам проводити своєчасну профілактику остеопорозу в даній групі хворих, не очікуючи клінічних проявів порушення щільності кісткової тканини.

**Ключові слова:** епілепсія, індукований остеопороз, антиконвульсанти.

Смолянко В.И., Орос М.М. Изменения костной ткани у больных с эпилепсией // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 181-183.

По результатам исследования установлена статистически значимая разница в плотности костной ткани у больных с эпилепсией, длительно (более 3 лет) принимали антиконвульсанти и здоровых персон аналогичного возраста и пола ( $p < 0,01$ ). Менее 50% пациентов с эпилепсией имели нормальную плотность костной ткани; у 41,2% пациентов выявлена остеопения, а у 10,1% - имели выраженный остеопороз. Понимание и своевременная диагностика нарушения обмена веществ, связанные с приемом АЭП дает возможность неврологам проводить своевременную профилактику остеопороза у данной группы больных, не ожидая клинических проявлений нарушения плотности костной ткани

**Ключевые слова:** эпилепсия, индуцированный остеопороз, антиконвульсанти.

Smolanka V.I., Orosz M.M. Change of bone tissue in patients with epilepsy // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 181-183.

By rezultats study found the difference in bone density in patients with epilepsy that a long term (over 3 years) took anticonvulsants and healthy persons of similar age and sex ( $p < 0,01$ ). Less than 50% of patients with epilepsy had normal bone density, in 41,2% patients revealed osteopenia, and in 10,1% - had pronounced osteoporosis. Understanding and timely diagnosis of metabolic disorders associated with the AEP technique allows neurologists to conduct timely prevention of osteoporosis in this group of patients, waiting for clinical manifestations of violations of bone density

**Key words:** epilepsy-induced osteoporosis, anticonvulsants.

Надійшла 12.09.2011 р.  
Рецензент: проф. Л.М.Іванова