

Сучасний погляд на проблему впливу протиепілептичних препаратів на статус вітаміну D (клінічний випадок з оглядом літературних джерел)

Автори: Поворознюк В.В., Дубецька Г.С., Заверуха Н.В.
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна
Рубрики: Ревматологія, Травмотологія та ортопедія
Розділи: Довідник фахівця

Резюме

У даній статті наведені клінічний випадок впливу протиепілептичних препаратів (ПП) на рівень вітаміну D (зокрема, на тлі тривалого прийому препарату вальпроату натрію) та сучасні дані зарубіжних публікацій щодо цієї проблеми. Як відомо, існує перелік лікарських препаратів, що негативно впливають на метаболізм вітаміну D. Зокрема, до медикаментів, які знижують всмоктування вітаміну D, відносять препарати для лікування епілепсії. Протиепілептичні препарати — це лікарські препарати різного походження, які використовують для запобігання чи зменшення судом, відповідних їм еквівалентів (втрата або порушення свідомості, поведінкові та вегетативні порушення тощо), що спостерігаються при періодично виникаючих приступах різних форм епілепсії. Широке застосування в медичній практиці даних лікарських препаратів потребує детального вивчення можливих їх побічних реакцій та проведення своєчасної їх корекції, оскільки іноземні джерела вказують на те, що ПП посилюють дефіцит вітаміну D і погіршують симптоми при проксимальній міопатії, що потребує обов'язкової медикаментозної корекції препаратами вітаміну D; пацієнти, які хворіють на епілепсію, мають дефіцит вітаміну D; хронічна терапія вальпроатами пов'язана з більш низькими показниками мінеральної щільності кісткової тканини у молодих пацієнтів з епілепсією. Даний клінічний випадок показав, як тривалий прийом вальпроату натрію призвів до розвитку в пацієнтки вторинного системного остеопорозу та дефіциту вітаміну D, що засвідчили результати лабораторних і інструментальних досліджень, а відміна лікарем протиепілептичного препарату й призначення препарату вітаміну D3 покращили загальний стан хворої та нормалізували рівень даного вітаміну в сироватці крові. На основі даних літературного огляду та власного спостереження, зокрема клінічного випадку, можна зробити висновок, що пацієнти, які хворіють на епілепсію та приймають ПП, обов'язково повинні приймати препарати вітаміну D3 у цілях запобігання розвитку остеопорозу та дефіциту даного вітаміну.

Ключові слова

дефіцит вітаміну D; протиепілептичні препарати; системний остеопороз



Вступ

Ще з давніх часів лікарі відмічали необхідність контролю над призначенням різних медикаментів, про що свідчать висловлювання всім відомих Гіппократа та Сенеки (Гіппократ: «Якщо лікар не може бути корисним, нехай не шкодить»; Сенека: «Деякі ліки небезпечніші за хвороби»). На сьогодні проблема зростання частоти дефіциту вітаміну D у світових масштабах набирає з кожним роком усе більшої актуальності, про що свідчить велика кількість вітчизняних та іноземних публікацій, присвячених різним аспектам даного питання. З минулого століття лікарі активно призначають вітамін D дітям з метою профілактики рахіту, проте науковці помітили суттєве збільшення патологічних станів, пов'язаних з недостатністю даного вітаміну в організмі людини, та активно намагаються зрозуміти, у чому ж причина такого стрімкого зростання частоти дефіциту вітаміну D у світовій популяції.

Слід звернути увагу на те, що прогрес фармакологічних технологій і поява великої кількості різноманітних сучасних медикаментозних препаратів у різних сферах медицини сприяють збільшенню частоти їх застосування в лікарській практиці. Адже, як відомо, існує перелік ліків, які негативно впливають на метаболізм вітаміну D. Зокрема, до препаратів, які знижують всмоктування вітаміну D, відносять і протисудомні препарати (ПП).

На сьогодні вальпроати залишаються однією з груп ПП, які користуються значним попитом і застосовуються як базові ліки для монотерапії у хворих на епілепсію. Таким чином, ПП — це лікарські препарати різного походження, які використовують для запобігання чи зменшення судом, відповідних їм еквівалентів (порушення свідомості, поведінкові та вегетативні розлади тощо), які спостерігаються при періодично виникаючих приступах різних форм епілепсії. Широке застосування в медичній практиці даних лікарських препаратів потребує детального вивчення їх можливих побічних ефектів та проведення своєчасної їх корекції.

Про важливість вивчення впливу протиепілептичних препаратів на рівень вітаміну D свідчить велика кількість іноземних наукових публікацій, присвячених даній проблемі [1–6]. Так, вчені A. Sharma та співавт. у своїй статті «Ускладнення терапії вальпроатом та дефіцит вітаміну D» висловили думку про те, що тривала терапія препаратами вітаміну D протягом 6 місяців у комбінації з карнітином та відміна препарату вальпроату натрію сприяли одужанню пацієнта, хворого на проксимальну міопатію [7]. У 2019 році в ортопедичне відділення Медичного коледжу Нью-Делі (Індія) звернулася пацієнтка віком 13 років із скаргою на порушення ходьби. Хвора поступово відчувала посилення загальної слабкості та зниження фізичної активності. Утруднення ходьби прогресувало до неможливості проходити звичну відстань. В анамнезі даних за перенесену інфекцію чи наявність хронічних захворювань не було. Спадкових захворювань не виявлено. На момент огляду спостерігався посилений поперековий лордоз, сила відвідних м'язів стегна та дельтоподібного м'яза становила 4/5, усіх інших — 5/5. Сухожилкові рефлекси були збережені. Тест Тренделенбурга позитивний з обох сторін. Вона могла присісти, проте вставала з великим зусиллям. Слабкості м'язів шиї, грудного відділу та живота не було. Електроміографія та рентгенографія показали нормальні показники. Пацієнтка приймала протягом трьох років комбіновану терапію вальпроату натрію (200 мг двічі на добу), рисперидону (2 мг 1 раз на добу), тригексифенідилу (2 мг 1 раз на добу) для лікування абсансних приступів і розладів настрою. Лабораторні дослідження показали, що рівень лужної фосфатази збільшився до 897 МО/л (при нормі 53–128 МО/л), креатинфосфокінази — до 35,9 МО/л (при нормі 0–25 МО/л). Рівень вітаміну D становив 40,60 нг/мл (при нормі 30–50 нг/мл) (з анамнезу відомо, що пацієнтка раніше нетривалий час приймала вітамін D). Було встановлено діагноз «проксимальна міопатія» та запідозрено, що даний стан могли спровокувати низький рівень вітаміну D і прийом вальпроату, тому було прийнято рішення відмінити протисудомний препарат та призначити препарат вітаміну D на тривалий термін. До лікування також додали препарат карнітин. Через 3 місяці такого лікування значно покращився загальний стан пацієнтки: відновилась ходьба та зникла слабкість. Сила усіх м'язів становила 5/5. Таким чином, учені зробили висновок, що ПП посилюють дефіцит вітаміну D і погіршують симптоми при проксимальній міопатії, що потребує обов'язкової медикаментозної корекції препаратами вітаміну D.

У 2016 році в Європейському журналі клінічного харчування «European Journal of Clinical Nutrition» була опублікована стаття «Вітамін D при епілепсії: рівень вітаміну D у пацієнтів з епілепсією, пацієнти на політерапії протиепілептичними препаратами та пацієнти з лікарсько-резистентною формою епілепсії», в якій наведені результати наукових досліджень, присвячених вивченню рівня вітаміну D у хворих на епілепсію, які отримують протиепілептичну моно- та політерапію. Було обстежено 98 пацієнтів (43 особи з епілепсією та 55 — практично здорові особи). Вчені також враховували такі фактори, як перебування на сонці, фізична активність та харчування при оцінці рівня вітаміну D в сироватці крові. Результати досліджень показали, що 41 % пацієнтів мали дефіцит вітаміну D, 49 % — недостатність вітаміну D, 9 % — нормальний показник. Люди літнього віку та пацієнти, які працюють в офісах і школах, мали більш низькі рівні вітаміну D у сироватці крові. Таким чином, науковці зробили висновок, що у пацієнтів, які хворіють на епілепсію, існує дефіцит вітаміну D, що потребує обов'язкової корекції [8].

Учені H. Fernandez, H. Mohammed, T. Patel присвятили свою діяльність вивченню негативного впливу протиепілептичних препаратів на стан кісткової тканини та зниження рівня вітаміну D [9]. У 2018 році вони здійснили літературний пошук наукових праць з вивченням даної проблеми та опублікували висновки в журналі «Епілепсія», використовуючи такі джерела пошуку: PubMed, Medline, Embase, Scopus, Cochrane Clinical Trials, International Pharmaceutical Abstracts, Health Canada Clinical Trials Database. Зокрема, вони вказали на негативний вплив ПП на кісткову тканину, високі ризики розвитку дефіциту вітаміну D у хворих з епілепсією, необхідність обов'язкового призначення добавок вітаміну D у даної групи пацієнтів й подальше дослідження цієї проблеми для отримання результатів щодо тривалості призначення та корекції доз препаратів вітаміну D у хворих з епілепсією, які приймають ПП. Наукова стаття «Здоров'я кісток та вітамін D у молодих пацієнтів з епілепсією, які знаходяться на монотерапії вальпроатом», опублікована в 2016 році в журналі «Клінічна неврологія та нейрохірургія», включає результати досліджень, що вказують на зв'язок прийому вальпроатів з втратою мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у пацієнтів з епілепсією. Вчені проводили оцінку рівня вітаміну D у сироватці крові та стану МЩКТ. Було обстежено 50 осіб з епілепсією, які отримують вальпроат натрію, та 50 практично здорових осіб віком $26,0 \pm 7,2$ року. Встановлено, що частота знижених показників МЩКТ (Z -score $< -2,0$) становить 26 % на рівні поперекового відділу хребта та 10 % — на рівні шийки стегнової кістки у хворих на епілепсію та 10 і 4 % — у практично здорових осіб відповідно. Кореляцію між тривалістю або дозою вальпроатів та МЩКТ не було виявлено. Дефіцит вітаміну D отримано в обох групах. Висновки, зроблені на основі даного дослідження: хронічна терапія вальпроатами пов'язана з

більш низькими показниками МЩКТ у молодих пацієнтів з епілепсією, тому вчені рекомендують здійснювати профілактичне лікування остеопорозу цих пацієнтів [10].

Клінічний випадок

У даній публікації ми наводимо клінічний випадок впливу ПП (вальпроату натрію) на рівень вітаміну D, який спостерігали на базі відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Пацієнтка Т., 59 років, звернулася в Український науково-медичний центр проблем остеопорозу зі скаргами на болі в кістках лівого та правого передпліч, виражену загальну слабкість, тривогу, періодичні епілептичні напади.

Анамнез захворювання. З анамнезу відомо, що взимку 2018 року на фоні задовільного самопочуття та частих стресових ситуацій на роботі з'явилися приступи «завмирання» рухової активності тривалістю близько однієї хвилини, протягом яких пацієнтка не реагує на звертання чи використання будь-яких подразників (тактильних, струшування, води). Зі слів жінки, вона не пам'ятає, що відбувається в такі періоди. Протягом наступних двох-трьох хвилин пацієнтка отямилася, роблячи різноманітні автоматичні рухи. За медичною допомогою не зверталась, не надаючи таким епізодам жодного значення. У зв'язку з тим, що вищеперераховані скарги почали виникати все частіше, у січні 2019 року звернулася за медичною допомогою до лікаря-невролога однієї з клінік міста Києва. На підставі об'єктивного обстеження, неврологічного огляду та пролонгованої відеоелектроенцефалограми у січні 2019 року виявили епілептиформну активність у вигляді генералізованих синхронних розрядів за типом пік-хвиль. Вогнищеві зміни, міжпівкульна асиметрія при дослідженні не виявлені. Реактивність на аферентні подразники достатня. При неврологічному огляді вогнищеві симптоми не виявлено. Встановлено діагноз «ідіопатична генералізована абсансна епілепсія».

Відповідно до рекомендацій лікуючого лікаря, приймала вальпроат натрію 600 мг/добу та біфрен 500 мг/добу протягом 1 місяця. Наступні 21 день рекомендовано зменшувати дозу вальпроату натрію до 150 мг/добу та приєднання до схеми лікування етосуксиміду 20 мл/добу тривало та магнію лактат дигідрат 940 мг/добу впродовж 1 місяця. З середини вересня 2019 року зменшили дозу вальпроату натрію шляхом титрації.

З анамнезу відомо, що в червні 2019 року після падіння на витягнуті руки з висоти власного зросту відбувся перелом променевої кістки.

Анамнез життя. Жінка 59 років, впродовж життя не палила, алкоголь не вживає. Алергологічний анамнез не обтяжений. Професійні шкідливі чинники заперечує. Менархе з 14 років, менопауза — у 54 роки, замісну гормональну терапію не приймала. Вагітність та пологи — 1, перебігали без особливостей. В анамнезі — перенесений гепатит А (у дитинстві), апендектомія в 1975 році. Інші інфекційні захворювання, зокрема туберкульоз та венеричні захворювання, заперечує. Супутні захворювання — калькульозний холецистит, з приводу якого весною 2019 пройшла курс препаратом урсодезоксихолевої кислоти.

Об'єктивний статус. Будова тіла правильна, нормостенічна, хребет без патологічних викривлень, зріст — 164 см, маса тіла — 55 кг, індекс маси тіла — 20,4 кг/м².

Шкіра, видимі слизові оболонки блідо-рожеві. Периферичні лімфатичні вузли доступні для пальпації, не збільшені. Щитоподібна залоза пальпаторно не збільшена, неболуча, еластична. При пальпації лівої молочної залози у верхньолатеральному квадранті виявлено ущільнення розміром 10 × 15 мм, права молочна залоза без візуальних та пальпаторних змін (рекомендовані проведення маммографії та консультація мамолога). У легенях дихання везикулярне, хрипів немає, частота дихання — 16 за 1 хв. Серцеві тони ослаблені, діяльність ритмічна, пульс — 78 ударів за 1 хв, симетричний на двох руках, артеріальний тиск — 110/70 мм рт.ст. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Нижня межа печінки — по краю реберної дуги, край гладкий. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького з двох сторін негативний, периферичних набряків немає. Діурез достатній, випорожнення в нормі. У неврологічному статусі патологічних змін не виявлено.

Результати лабораторних досліджень. Біохімічний аналіз крові (24.07.2019): аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 10,6 од/л (норма: до 40 од/л), аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 15,6 од/л (до 40 од/л), білірубін прямий — 6,6 мкмоль/л (0–5,1 мкмоль/л), лужна фосфатаза — 212,2 од/л (64–306 од/л), раково-ембріональний антиген — 2,23 мкмоль/л (0–5,0 мкмоль/л). 05.02.2019: АЛТ — 7,3 од/л (до 40 од/л), АСТ — 13,7 од/л (до 40 од/л), білірубін загальний — 19,7 мкмоль/л (до 21 мкмоль/л), білірубін прямий — 5,6 мкмоль/л (0–5,1 мкмоль/л), гамма-глутамілтранспептидаза — 18,9 од/л (5–32 од/л).

Показники метаболізму кісткової тканини (28.09.2019): кальцій (Ca) загальний — 2,3 ммоль/л (норма: 2,15–2,5 ммоль/л), фосфор — 1,22 ммоль/л (0,81–1,45 ммоль/л), паратгормон — 30,3 пг/мл (15,0–65,0 пг/мл), вітамін D загальний (25(OH)D) — 12 нг/мл (оптимальний рівень 30,0–50,0 нг/мл). Маркери ремоделювання кісткової тканини: остеокальцин — 5,2 нг/мл (2,0–22,0 нг/мл), β-термінальні телопептиди колагену I типу — 0,73 нг/мл (< 1,008 нг/мл).

Результати інструментальних досліджень. Електрокардіографія (04.04.2014) — синусова тахікардія з частотою серцевих скорочень 85 ударів за 1 хв, електрична вісь серця горизонтальна, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка.

Двофотонна рентгенівська абсорбціометрія проксимального відділу стегнової кістки та кісток передпліччя (22.08.2019), усього скелета й поперекового відділу хребта (02.09.2019) — показники МЩКТ відповідають ознакам остеопорозу згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (на рівні поперекового відділу хребта (показник T — 2,9 ум.од.), проксимального відділу стегнової кістки (показник T — 2,6 ум.од.), усього скелета (показник T — 2,9 ум.од.) та кісток передпліччя (показник T — 2,5 ум.од.), показник Trabecular Bone Score, що характеризує якість трабекулярної кісткової тканини, — 1,209.

На основі даних клінічної картини, анамнезу, результатів лабораторних та інструментальних обстежень встановлено діагноз «вторинний системний остеопороз на тлі прийому препарату вальпроату натрію. Дефіцит вітаміну D». За рекомендаціями лікаря пацієнтка відмінила прийом ПП. Було призначено препарат вітаміну D у дозі 4000 МО 1 раз на добу.

Під час повторної консультації через 1 місяць жодних скарг з боку кістково-м'язової та нервової систем пацієнтка не пред'являла. При об'єктивному огляді патологічних змін не виявлено. Отримано такі результати аналізів: показники метаболізму кісткової тканини (21.10.2019): Са загальний — 2,24 ммоль/л (2,15–2,58 ммоль/л), Са іонізований — 1,25 ммоль/л (1,13–1,32 ммоль/л), вітамін D загальний — 44,77 нг/мл (оптимальний рівень 30,0–50,0 нг/мл). Таким чином, як бачимо, показник вітаміну D протягом 1 місяця змінився з 12,0 до 44,77 нг/мл на фоні прийому препарату вітаміну D3 та відміни препарату вальпроату натрію.

Висновок

Дані зарубіжної літератури свідчать про те, що ПП посилюють дефіцит вітаміну D і погіршують симптоми при проксимальній міопатії, що потребує обов'язкової медикаментозної корекції препаратами вітаміну D. Пацієнти, які хворіють на епілепсію, мають дефіцит вітаміну D; хронічна терапія вальпроатами пов'язана з більш низькими показниками МЩКТ у молодих пацієнтів з епілепсією, тому вчені рекомендують здійснювати профілактичне лікування остеопорозу цих пацієнтів.

На основі даних літературного огляду та власного спостереження, зокрема, клінічного випадку, можна зробити висновок, що пацієнти, які хворіють на епілепсію та приймають ПП, обов'язково повинні приймати препарати вітаміну D у цілях запобігання розвитку остеопорозу та дефіциту даного вітаміну. Пацієнтам доцільно досліджувати рівень вітаміну D на початку прийому ПП і впродовж лікування епілепсії. Залежно від рівня вітаміну D у сироватці крові на початку терапії лікарем буде вирішено, яку дозу препарату даного вітаміну назначити (терапевтичну чи профілактичну).

Конфлікт інтересів та фінансова підтримка. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та фінансової підтримки при отриманні результатів та написанні даної статті.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті: Поворознюк В.В. — дизайн роботи, корекція тексту статті; Дубецька Г.С. — концепція і дизайн роботи, аналіз даних зарубіжних літературних джерел, написання тексту статті; Заверуха Н.В. — робота з пацієнтом (збір анамнезу захворювання, даних інструментальних та лабораторних досліджень), опис результатів досліджень та отриманих даних про пацієнта по клінічному випадку.

Список літератури

1. Dussault P.M., Lazzari A.A. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2017. 24(6). 395-401. doi: 10.1097/MED.0000000000000366.
 2. Miratashi Yazdi S.A., Abbasi M., Miratashi Yazdi S.M. Epilepsy and vitamin D: a comprehensive review of current knowledge. *Rev. Neurosci.* 2017. 28(2). 185-201. doi: 10.1515/revneuro-2016-0044.
 3. Petty S.J., Wilding H., Wark J. Osteoporosis Associated with Epilepsy and the Use of Anti-Epileptics—a Review. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2016. 14(2). 54-65. doi: 10.1007/s11914-016-0302-7.
 4. Siniscalchi A., De Arro G., Michniewicz A., Gallelli L. Conventional and New Antiepileptic Drugs on Vitamin D and Bone Health: What We Know to Date? *Curr. Clin. Pharmacol.* 2016. 11(1). 69-70. doi: 10.2174/157488471101160204121835.
 5. Talbot A., Ghali J. R., Nicholls K. Antiepileptic medications increase osteoporosis risk in male fabry patients: bone mineral density in an Australian cohort. *JIMD Rep.* 2014. 17. 29-36. doi: 10.1007/8904_2014_328.
 6. Talbot A., Ghali J.R., Nicholls K. Antiepileptic medications increase osteoporosis risk in male fabry patients: bone mineral density in an Australian cohort. *JIMD Rep.* 2014. 17. 29-36. doi: 10.1007/8904_2014_328.
 7. Sharma A., Sinha S., Narang A. et al. A complication of valproate therapy and a thought beyond vitamin D deficiency. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2020. 20(1). 104-108. doi: 10.18295/squmj.2020.20.01.016.
 8. Nagarjunakonda S., Amalakanti S., Uppala V. et al. Vitamin D in epilepsy: vitamin D levels in epilepsy patients, patients on antiepileptic drug polytherapy and drug-resistant epilepsy sufferers. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016. 70(1). 140-142. doi: 10.1038/ejcn.2015.127.
 9. Fernandez H., Mohammed H., Patel T. Vitamin D supplementation for bone health in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia.* 2018. 59(4). 885-896. doi: 10.1111/epi.14015.
 10. Albaghdadi O., Alhalabi M. S., Alourfi Z., Youssef L.A. Bone health and vitamin D status in young epilepsy patients on valproate monotherapy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2016. 146. 52-56. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.04.019.
-