استئومالاسی ناشی از مصرف
داروهای ضد صرع در ایـران
(گزارش چند مورد)

مجلـه نظـام پزشکـی
سال نهم ، شماره ۳ ، صفحه ۱۳۱ ، ۱۳۶۴

دکتر سید نعمت‌اله آقائی میبدی ـ دکتر حسن حصوری ـ دکتر وهاب فطوره‌چی*

مـقـدمـه :

بیماری صرع بیماری شایعی است واستئومالاسی و راشی‌تیسم نیز بعلت عوامل تغذیه‌ای و محیطی در کشور ما شایع میباشد. از طرف دیگر روشن شده است که تجویز داروهای ضد صرع باعث استئومالاسی (۲ـ۱) واختلال متابولیسم کلسیم و فسفر میگردد (۳). بنابراین بنظر میرسد بعلت عوامل مساعدکننده، بروز استئومالاسی دربیماران صرعی تحت درمان با داروهای ضد صرع درکشور ما پدیدهٔ نادری نباشد . متأسفانه مطالعات آماری درکشورما در بیماری صرع وجود ندارد . گزارش‌های متعدد از کشورهای مختلف بروز این اختلال‌را بادرصدآماری بالا ذکر کرده‌اند ، بطوریکه در انگلستان ۲۳ـ۳۰ درصد این بیماران دچار هیپوکلسمی هستند (۳) . در آمریکا درصد افراد مبتلا بـه اختلال کلسیم و فسفر دراثر داروی ضد صرع ۶۵٪ گزارش شده است و در آنهائی که بیش از ده سال دارودریافت کرده‌اند ، میزان شیوع به ۷۵٪ رسیده است(۴) وهمچنین در بیماران تحت همودیالیز که داروی ضد صرع دریافت میکنند ، میزان‌شکستگی پاتولوژیك بطور قابل‌توجهی بیشترازبیماران مشابه بوده است (۵).

جلوگیری ازهیپوکلسمی‌میتواند ازدوجنبه اهمیت داشته‌باشد: یکی مهار بهتر صرع بعلت اینکه نورون‌های عصبی در محیط هیپوکلسمیك‌تحریك پذیری‌بیشتری‌دارند وکنترل‌صرع‌مشکل‌تر میشود ودیگراینکه کم شدن کلسیم استخوانی باعث شکستگی پاتولوژیك میشود (۶). با درنظرگرفتن این موضوع بـرآن شدیم با معرفی‌چند بیمار که دچاراین‌عارضه شده بودند، دربارهٔ علت و درمان آن بتفصیل بحث نمائیم .

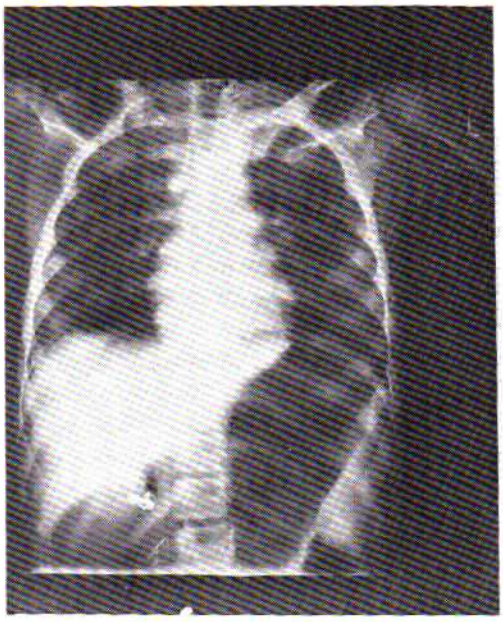
معـرفـی بیمـاران

بیمار اول :

ز ـ م ، زنی است ۱۴ ساله ، بعلت عدم توانائی درراه رفتن و اسپاسم شدید عضلانی‌دستها وپاها ودرد اندامها به بیمارستان مراجعه کرد. محل زندگی‌ووضع تغذیه خوب بود . بیمارمدت ۸ سال بعلت صرع تحت درمان دی‌فنیل‌هیدانتوئین ۱۵۰ میلی گرم و فنوباربیتال ۱۵۰ میلی گرم در روز بوده است . یافتهٔ مهم کاتاراکت دوطرفه بود. بیمارعقب ماندگی رشد پسیکوـ موتور به علت صدمهٔ زایمانی داشت . علائمی از سوء جذب نداشت . در آزمایش‌ها کلسیم ۳/۷ میلی گرم وفسفر۳/۸ میلی گرم درصد میلی لیتر و فسفاتاز قلیـائی ۸۸۰ واحد بین‌المللی بود وآلبومین ۲/۷ میلی گرم و گلبولین ۳/۹ میلی گرم درصد میلی‌لیتربود. پاراتورمون سرم۴۵/۰ نانوگرم درمیلی‌لیتربود. pH ادراربیماربه‌حدود۵ میرسید. در رادیوگرافی‌ازاستخوانها دمینرا لیزاسیون کلـی استخوانهـا و خطوط شکستگی کاذب (Looser line) در استخوانهای دنده مشهود بود(شکل۱). درپرتونگاری دستگاه‌گوارش علائم سوء جذب مشهود نبود.

* تهران ـ دانشکده پزشکی دانشگاه تهران ـ بیمارستان دکترشریعتی ، بخش غدد و اعصاب.

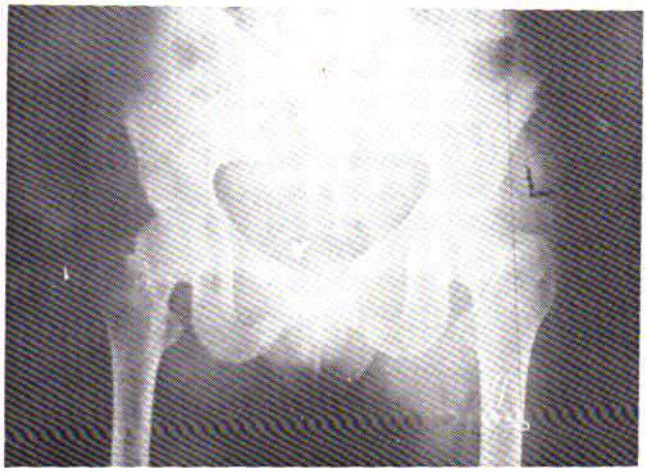
[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-05]



شکل شماره ۱

بیمار دوم :

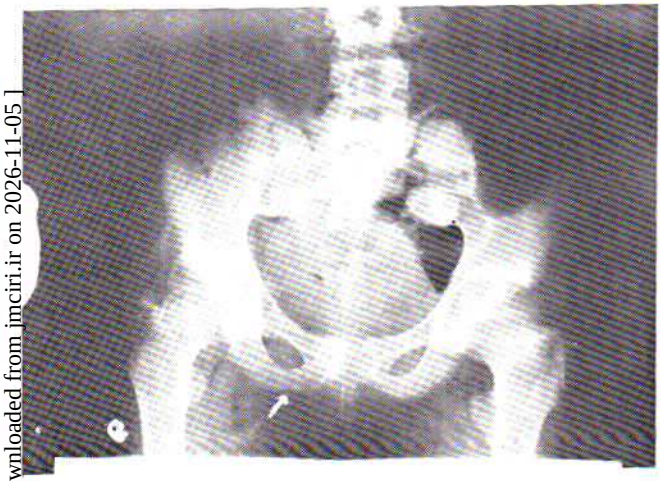
رـد ، زنیست ۲۶ ساله ، اهل و ساکن کرمان ، بعلت اختلال در راه رفتن واشکال دربرخاستن ازحالت نشسته به بیمارستان مراجعه کرد. بیمارمدت۱۸سال تحت درمان دی‌فنیل‌هیدانتوئین بمقدار ۳۰۰میلی گرم‌درروزبود. وضع تغذیه بیمارخوب‌وعلائم سوء جذب وجود نداشت . کلسیم ۴/۵ میلی گرم وفسفر ۴/۸ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر بود . فسفاتاز قلیائی ۵۲۷ واحد بین‌المللی در لیتر بـود . آلبومین سرم ۳ گرم و گلبولین ۳/۹ گرم در ۱۰۰ میلی لیتر بود . اوره خون ۶۰ میلی گرم درصد میلی لیتر و کراتینین برابر ۲ میلی گرم درصد میلی لیتر بود . دفع کلسیم وفسفر ۲۴ ساعته بترتیب ۲۸ و۱۳۵میلی گرم‌بود. پاراتورمون‌خون۱/۱۲ نانو گرم درمیلی‌لیتروکمخونی‌مختصر با خصوصیت مگالوبلاستیک درخون‌محیطی مشهود بود. دفع اسید آمینه‌های ادرار طبیعی بود . pH ادرار به ۴/۵ میرسید و در اورو گرافی با مادهٔ حاجب کلیه‌ها بخوبی ترشح کرده و نکته غیر طبیعی دیـده نشد . در پـرتونگاری از استخـوانها دمینرا لیزاسیون مشهودبود وخطوط شکستگی کاذب دردنده‌ها وشاخه‌های عانه مشهود بود (شکل شماره ۲).



شکل شماره ۲

بیمارسوم

م ـ ل ، دختریست ۱۵ ساله ، محصل ، ساکن تهران به علت ضعف وناتوانی درراه رفتن کـه اخیراً ایجاد شده بود، به این مرکزمراجعه کرد . بیمارسابقهٔ مصرف۴سال‌دی‌فنیل‌هیدانتوئین به مقدار ۲۰۰ میلی گرم روزانه جهت مهارصرع داشته است. وضع تغـذیه خوب و علائـم سوء جذب مشهود نبـود . در آزمایش‌های انجام شده کلسیم ۳/۱ میلی گرم وفسفر۵/۵ میلی گـرم درصد میلی لیتر ، فسفاتاز قلیائی ۸۵۴ واحد بین‌المللی بود . کلسیم وفسفر ادرار ۲۴ ساعته بترتیب ۴۶و۳۱۱ میلی گرم‌بود. پاراتورمون‌خون۰/۵۱ نانو گرم درمیلی‌لیتربود. pH ادرار ۵ بود. در رادیو گرافی استخوانها دمینرالیزاسیون کلی استخوانهاوخطوط شکستگی کاذب درلگن‌مشهود بودوضایعات کیستیک در استخوان عانه وجود داشت (شکل۳). در بررسی ازدستگاه گوارش‌عارضهٔ سوء جذب مشهود نبود. بعدازدرمان با ویتامین D (مقدار توصیه شده جهت درمان استئومالاسی) و کلسیم خوراکی میزان کلسیم و فسفرخـون بترتیب ۸ میلی گرم و۳ میلی گرم درصد میلی لیتربود.



شکل شماره ۳

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-05]

بحث :

استئومالاسی دراثر مصرف داروهای ضد صرع نخستین بار در سال۱۹۶۷ توسط Schmid (۱) گزارش شد سپس توسط Kruse در سال ۱۹۶۸ تشریح گردید (۲) . البته قبل از آن Wright به بالا بودن فسفاتاز قلیائی در خون اشاره کرده بود (۳). از آن به بعد اختلال‌های متعدد در متابولیسم کلسیم و فسفر از قبیل کاهش کلسیم خون ، پائین بودن فسفر خون و بالابودن فسفاتاز قلیائی (۲) و کم شدن دفع کلسیم از ادرار و علائم رادیولوژیك استئومالاسی وبالابودن دفع اسید آمینه ادرار(۷) گزارش شده است .

با توجه به وضع بالینی وآزمایش‌ها ورادیولوژی موارد معرفی شده بروز استئومالاسی نسبتاً پیشرفته در بیماران ما مشهود است . البته علل دیگر استئومالاسی توسط معاینه بالینی و آزمایشهای مختلف کنار گذاشته شده است . هم‌چنین بیماران درشرایط اقتصادی متوسط ووضع تغذیهٔ آنها خوب‌بوده‌است. سوء جذب نیز دراین بیماران با بررسی بالینی و پرتونگاری کنار گذاشته شده است بجز یکی از بیماران (بیمار دوم) که دچارافزایش کرآتینین بود، بقیهٔ بیماران‌ازنظر کلیوی مسئله‌ای نداشتند واسیدوز کلیوی لوله‌ای با توجه به pH اسیدی‌ادرار بیماران‌وعدم‌وجودهیپر کالسی اوری‌وعدم وجودنفروکالسینوز مطرح نمیشود . اندازه‌گیری اسید آمینه‌ها در ادرار آن دسته بیمارانی که انجام شده وضعیت طبیعی داشته است . سابقهٔ خانوادگی‌راشی‌تیسم‌توارثی ومقاوم به ویتامین D دربیماران وجود نداشته است. با توجه به دلائل فوق و گزارش‌های‌قبلی علت استئومالاسی این بیماران مربوط به مصرف داروهای ضد صرع میباشد . البته شدت اختلال متابولیسم کلسیم در اثر داروهای‌ضد صرع‌میتواند به عوامل چندی بستگی‌داشته باشد که میتوان‌ازآن میان‌وضع‌تغذیه بیمار ومیزان‌دریافتی‌ویتامین D را نام برد . تیرگی رنگ پوست بعلت کمتر ساخته شدن کالسیفرول در لایهٔ گرانولوزای پوست عامل تشدیدکننده محسوب میشود . کسانیکه دو دارو یا بیشتر دریافت می کنند و یا دوران حاملگی و شیردادن را می گذرانند (۸) و یا کمتر درمعرض‌نورآفتاب قراردارند ونیز افرادی که کلیرانس‌فنیتوئین درآنها بالا است ، میزان ابتلای بیشتری دارند . در بعضی‌از آمارها شیوع بیشتر ابتلاء درمردان دیده شده است(۹). ولی تجربه ما ابتلاء بیشتر در زنان را نشان داده است که میتواند به علت عوامل اجتماعی واقتصادی باشد. دراین موردآماری در دست تهیه است که بعداً گزارش‌خواهد شد.

داروهائی که باعث این عارضه میگردند عبارتند از: دی فنیل هیدانتوئین (۹) (Diphenylhydantoine)، فنوباربیتال (۸) (Phenobarbital) ، مفوباربیتال (Mephobarbital) ، پریمیدون (Primidone)، فنوسوکسماید (Phenosuximide) . مزانتوئین، Methylethyl phenylhydantoine ، پارامتادیون(Paramethadione)وتری‌متادیون(Trimethadione) (۱۰) . همچنین آرام‌بخشهای قوی ومسکن‌ها نیز دارای این خاصیت بوده ومیتوانند تولید استئومالاسی کنند(۱۰). در هیستوپاتولوژی، درجات‌مختلف استئومالاسی‌همراه‌با تظاهرات هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در استخوان دیده میشود (۹).

مکانیسم بیماریزائی :

ویتامین D_3 (کله کلسی‌فرول) درکبد متابولیزه شده و تبدیل به $25\ (OH)\ D_3$ (۲۵ هیدروکسی کله کلسی‌فرول) میشود و این ماده سپس در کلیه تبدیل به $1,25\ (OH)_2D_3$ (۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی کله کالسی‌فرول) میشودکه ماده اخیرنوع فعال ویتامین D_3 میباشد (۱۱) سپس این ماده اثر خود را روی استخوان و روده و کلیه اعمال می کند . در مطالعات انجام شده ، داروهای‌ضد صرع درجذب ویتامین D_3 ازروده دخالتی ندارند(۸). این‌داروهاتبدیل ویتامین D_3 به $25\ (OH)_2D_3$ را نه تنها کم نکرده بلکه این مکانیسم را تشدید میکنند (۱۲) . سطح خونی $1,25\ (OH)_2\ D_3$ دراین بیماران طبیعی و یا بالا است (۱۳). مسئلهٔ اخیرازنظربالینی نیزمشهودبوده بطوریکه دربیماران‌مبتلی‌به‌نارسائی کلیه که نمی‌توانند $1,25\ (OH)\ _2D_3$ را تولیدکنند تجویز داروهای ضد صرع باعث افزایش میزان استئومالاسی میشودکه نشان دهندهٔ اثر این داروها درمحلی‌به جز $1,\ 25\ (OH)_2D_3$ میباشد. آنچه‌که مشترکاً دراکثرموارد یافت‌شده‌است‌پائین بودن‌سطح$25(OH)D_3$درخون‌میباشد(۱۴). با توجه به این‌مطلب که‌فقط‌دراثرافزایش تجزیهٔ $25(OH)\ D_3$ مقدار آن درخون کاهش‌دارد و مقدار $1,25\ (OH)\ _2D_3$ طبیعی میباشد، توجیه استئومالاسی کمی مشکل است ولی‌ممکن است $25(OH)D_3$ نیز درمتابولیسم کلسیم‌وفسفر دخالت‌داشته باشد و نقش آنرا نمی‌توان نادیده‌گرفت ، بطوریکه نشان داده‌اند این ماده در جابجائی کلسیم در استخوان نقش دارد (۱۴) و شدت هیپوکلسمی نیز با میزان کاهش سطح سرمی $25\ (OH)\ D_3$ نسبت مستقیم دارد(۱۵). Hunter وهمکارانش رابطهٔ مستقیمی بین اسید D - glutaric در ادرار و مقدار مصرفی‌داروهای‌ضدصرع‌یافته‌اند (۱۶). این‌ماده نشانهٔ فعالیت آنزیم میکروزومال P 450 درکبد میباشد (۱۷) (قابل توجه

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-05]

است که کلیهٔ داروهای نامبرده که سبب استئومالاسی هستند آنزیم میکروزمال P 450 را در کبد زیاد می کنند) از طرف دیگر توانسته‌اند رابطهٔ دیگری بین شدت هیپوکلسمی در بیماران تحت درمان داروهای ضد صرع ومیزان دفع این ماده درادرار پیدا کنند (۱۶) و این مسئله نیز ثابت شده که داروهائی بجز داروهای ضد صرع مانند آرام بخش‌ها (۴) و Glutethemide و فنیل بوتازون و حتی کورتیزون (۱۸) وآنتی دیابتیک‌های خوراکی (۱۰) که میتوانند تولید آنزیم میکروزمال P 450 کنند ، قادر به ایجاد استئومالاسی هستند . تجویز فنوباربیتال درموش تبدیل ویتامین D_3 و $25\ OH\ D_3$ و $1,25\ (OH)_2D_3$ به شکلهای قطبی‌را زیاد می کند (۱۹). فرمهای‌قطبی بسرعت ازطریق صفرا از بدن دفع شده ومیزان ویتامین D_3 موثر بدن کم میشود (۱۵) البته کم شدن میزان $24,25\ (OH)_2D_3$ نیز می‌تواند بطریق فوق صورت گیرد و این ماده نیزدرمتابولیسم کلسیم و فسفر دخالت دارد (۲۰). مکانیسم دیگری که اخیراً عنوان شده است بروز اسیدوزمتابولیك و عوارض آن دراثر داروهای ضد صرع میباشد و نقش آنرا در اختلال متابولیسم کلسیم و فسفر نشان داده‌اند (۱۳). اسیدوز مانع تبدیل $25\ (OH)\ D_3$ به $1,25(OH)_2D_3$ میشود ولی‌آنچه اکثراً اتفاق‌نظر دارند تأثیرداروهای ضد صرع درمتابولیسم ویتامین D_3 در کبد میباشدکه بصورت‌تشدید هیدروکسیلاسیون‌ویتامین D_3 و تبدیل آن به اشکال قطبی سپس دفع آن از طریق صفرا میباشد .

درمان :

این‌بیماران به $25\ (OH)\ D_3$ جواب مساعدی میدهندودربرابر ویتامین D_3 مقاومت نسبی دارند. درصورتیکه درموارد دیگر استئومالاسی،تفاوتی‌درتاثیربین این‌دوماده نیست(۲۱). میزان ویتامین D_3 مورد لزوم به عوامل مختلف مثل رنگ پوست، میزان اشعهٔ آفتاب دریافتی ، فعالیت بدنی ووضع تغذیه بیمار بستگی دارد . در بیمارانی که علائم بالینی یا رادیولوژیک استئومالاسی دارند ویااینکه دچارهیپوکلسمی هستند ویتامین D به میزان ۵۰/۰۰۰ واحد برای هرمترمربع سطح بدن در هفته درمقادیری منقسم همراه با ۵۰۰ میلی گرم کلسیم درروزمورد لزوم‌است. این درمان ۴ الی ۶ ماه ادامه می‌یابد. درکودکان میزان دارو با سطح بدن باید تنظیم شود . بعد ازطبیعی شدن علائم پرتونگاری وبیوشیمیائی استئومالاسی ویتامینD مورد لزوم ۱۰/۰۰۰ واحد درهفته است (۲۱)، با توجه به خطرات مسمومیت ویتامین D این سؤال مطرح است که آیا درمان پرفیلاکسی‌لازم‌است یاخیر. باتوجه‌به‌اینکه مخارج‌زیادی‌صرف درمان شکستگیهای‌پاتولوژیك دربیماران تحت درمان داروی صرع میشود و نقش این داروها درکم‌کاری کلسیم استخوان ثابت شده است وتقریباً در تمام بیماران بعد از۶ماه ازدریافت داروی‌ضدصرع میزان $25\ (OH)\ D_3$ سرم کاهش‌یافته وفسفاتاز قلیائی افزایش‌می‌یابد توصیه میشود درمان پروفیلاکسی باتجویز ۱۰/۰۰۰ واحد ویتامین D درهرهفته همراه داروهای‌ضد صرع انجام شود. البته جهت جلوگیری‌ازمسمومیت ویتامینD بهتر است این درمان بعد از ۶ ماه از دریافت داروهای ضد صرع شروع شود (۲۱).

خلاصه :

استئومالاسی در ایران بیماری شایعی است داروهای ضد صرع درتمام دنیا درایجاد استئومالاسی نقش‌قابل‌ملاحظه‌ای دارند. بررسی این عارضه درایران که زمینهٔ پیدایش استئومالاسی به صورت آندمیك موجود است اهمیت فوق‌العاده دارد . دراین مقاله کوشیده‌ایم که با معرفی چند بیمار مبتلا به استئومالاسی با مصرف داروهای ضد صرع ، اهمیت این موضوع را متذکر شده و توجه همکاران را به لزوم تشخیص و درمان این‌عارضه شایع داروئی جلب نمائیم .

REFERENCES :

1- Schmid, F. : Osteopathien bei antiepileptischer Dauerbehandlung, Fortschr, Med. 85: 381 , 1967.

2- Kruse, R.: Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie (vorlaufige Mitteilung) . Monatsschr . Kinderheilkd. 116: 378. 1968.

3- Wright, J. A.: Trinuride in the treatment of major epilepsy. Epilepsia, 6: 67, 1965.

4- Richens, A., Rowe D.J.F.: Disturbance of calciun metabolism by anticonvulsant drugs, Br Med. J. 4: 73, 1970.

5- Hahn, T. J., B. A. H endin, C. R. Scharp, V. C. Boisseau, and J. G. Haddad, Serum 25- hydr -

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-05]

oxycholecalciferol levels and bone mass in children on chronic anticonvulsant therapy, N. Engl . J . Med. 292: 550, 1975.

6- Tolman, K G., W. Jubiz, J. J., Sannella. J. A., Madsen, R. E., Belsey , R. S., Goldsmith . and J. W. Freston.: Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children, Pediatrics 56: 45, 1975.

7- Lifshitz, F. & Maclaren, N. K,: Vitamin D.dependent rickets in institutionalized, mentally retarded children receiving long - term anticonvulsant therapy . J . A Survery of 288 patients J. Pediat , 8 : 612, 1973.

8- Hahn, TJ., Avioli, LV: Anticonvulsant osteomalacia. Arch Intern, Med. 135: 997, 1975.

9- Mosekilde, L., Melven, F : Anticonvulsant osteomalacia determined by quantitative analysis of bone changes: Population study and possible risk factors. Acta. Med. Scand. 199: 349. 1976.

10- Couney, AH: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction . Pharmacol . Rev 19 : 317, 1967.

11- Holick, MF; Deluca, EF.: Vitamin D Metabolism, Ann. Rev. Med. 25 : 349, 1974.

12- Von Herrath, Kraft, D. Schaefer, K. Koeppe, P.: Influence of phenobarbital and diphenylhydantoin on vitamin D metabolism and calcium retention in rats, Res. Exp. Med. 158: 194, 1972 .

13- Iohitsu, T. Matsuda, I., Seinoy, Kann, H : Anticonvulsant induced rickets associated with renal tubular acidosis and normal level of serum 1, 25 dihydroxyvitamin D. Am. J. Dis. Child. 135: 1140, 1981 .

14- Stamp, T. C. B., Round , J. M., Rowe. D. J. F., Haddad, J G.: Plasma levels and therapeutic effect of 25 - hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs, Br. Med. J. 4: 9, 1972.

15- Hahn, T. J. , Hendin B. A., Scharp, C. R., and Haddad, J. G.: Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycholecalciferol levels in adults, N. Engl. J. Med. 287: 900, 1972.

16- Hunter, J. Maxwell, J. D., Stewart, D. A., et al.: Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants. Br. Med. J. 4: 202, 1971.

17- Fahim, M. S., Hall, D. G., Fahim, Z: Urinary D - glutaric acid, An index of hepatic microsomal enzyme activity in human females. Am. J. Obstet. Gynecol. 105: 124, 1969.

18- Sotaniemi, E. A., Hakkarainen, K. H., Puranen, J. A. and Lahti, R. O.: Radiologic bone changes and hypocalcemia with anticonvulsant therapy in epilepsy, Ann. Intern Med. 77: 389,1972.

19- Hahn, TJ., Scharp, CR., Avioli, LV: Effect of phenobarbital administration on the subcellular distribution of vitamin D_3 - ^3H in rat liver. Endocrinology 94: 1489-1495, 1974.

20- Weisman, Y., Fattal, A., Eisnerberg, Z. et al.: Decreased serum 24, 25- dihydroxyvitamin D concentrations in children receiving chronic anticonvulsant therapy. Br. Med. J. 1979; 1: 521 - 523.

21- Avioli, L. V.: Anticonvulsant drug induced osteomalacia and rickets. Clinics in Endocrinol , Metabol. 8, 3; 557, 1979.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-05]