

# استئومالاسی ناشی از مصرف

## داروهای ضد صرع در ایران

( گزارش چند مورد )

مجله نظام پزشکی

سال نهم ، شماره ۳ ، صفحه ۱۳۱ ، ۱۳۶۴

دکتر سید نعمت‌اله آقائی میبیدی - دکتر حسن حصوری - دکتر وهاب فطوره‌چی \*

### مقدمه :

بیماری صرع بیماری شایعی است و استئومالاسی و راشی تیسیم نیز بعلت عوامل تغذیه‌ای و محیطی در کشور ما شایع می‌باشد. از طرف دیگر روشن شده است که تجویز داروهای ضد صرع باعث استئومالاسی (۱-۲) و اختلال متابولیسم کلسیم و فسفر می‌گردد (۳). بنابراین بنظر میرسد بعلت عوامل مساعدکننده، بروز استئومالاسی در بیماران صرعی تحت درمان با داروهای ضد صرع در کشور ما پدیده نادری نباشد. متأسفانه مطالعات آماری در کشور ما در بیماری صرع وجود ندارد. گزارش‌های متعدد از کشورهای مختلف بروز این اختلال را با درصد آماری بالا ذکر کرده‌اند، بطوریکه در انگلستان ۲۳-۳۰ درصد این بیماران دچار هیپوکلسمی هستند (۳). در آمریکا درصد افراد مبتلا به اختلال کلسیم و فسفر در اثر داروی ضد صرع ۶۵٪ گزارش شده است و در آنهایی که بیش از ده سال دارودریافت کرده‌اند، میزان شیوع به ۷۵٪ رسیده است (۴) و هم‌چنین در بیماران تحت عمودبالیز که داروی ضد صرع دریافت می‌کنند، میزان شکستگی پاتولوژیک بطور قابل توجهی بیشتر از بیماران مشابه بوده است (۵).

جلوگیری از هیپوکلسمی می‌تواند از دو جنبه اهمیت داشته باشد: یکی مهار بهتر صرع بعلت اینکه نورون‌های عصبی در محیط هیپوکلسمی تحریک پذیری بیشتری دارند و کنترل صرع مشکل‌تر

میشود و دیگر اینکه کم شدن کلسیم استخوانی باعث شکستگی پاتولوژیک می‌شود (۶). با در نظر گرفتن این موضوع برآن شدیم با معرفی چند بیمار که دچار این عارضه شده بودند، درباره علت و درمان آن بتفصیل بحث نمائیم.

### معرفی بیماران

#### بیمار اول :

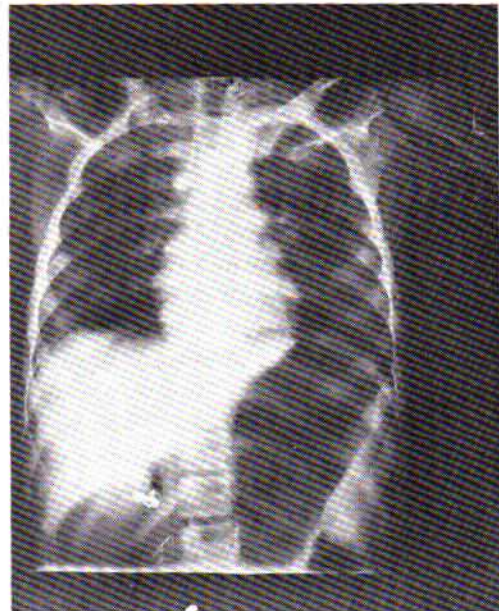
ز. م. ، زنی است ۱۴ ساله ، بعلت عدم توانائی در راه رفتن و اسپاسم شدید عضلانی دستها و پاها و درد اندامها به بیمارستان مراجعه کرد. محل زندگی و وضع تغذیه خوب بود. بیمار مدت ۸ سال بعلت صرع تحت درمان دی‌فنیل‌هیدانتوئین ۱۵۰ میلی گرم و فنوباربیتال ۱۵۰ میلی گرم در روز بوده است. یافته مهم کاتاراکت دوطرفه بود. بیمار عقب ماندگی رشد پسیکو-موتور به علت صدمه زایمانی داشت. علائمی از سوء جذب نداشت. در آزمایش‌ها کلسیم ۳/۷ میلی گرم و فسفر ۳/۸ میلی گرم درصد میلی لیتر و فسفاتاز قلیائی ۸۸۰ واحد بین‌المللی بود و آل‌بومین ۲/۷ میلی گرم و گلبولین ۳/۹ میلی گرم درصد میلی لیتر بود. پاراتورمون سرم ۰/۴۵ نانوگرم در میلی لیتر بود. pH ادرار بیمار به حدود ۵ میرسد. در رادیوگرافی از استخوانها دمینرا لیزاسیون کلی استخوانها و خطوط شکستگی کاذب (Looser line) در استخوانهای دنده مشهود بود (شکل ۱). در پرتونگاری دستگاه گوارش علائم سوء جذب مشهود نبود.

\* تهران - دانشکده پزشکی دانشگاه تهران - بیمارستان دکتر شریعتی ، بخش غدد و اعصاب.

دفع کلسیم و فسفر ۲۴ ساعته بترتیب ۲۸ و ۱۳۵ میلی گرم بود. پاراتورمون خون ۱/۱۲ نانو گرم در میلی لیتر و کمخونی مختصر با خصوصیت مگالوبلاستیک در خون محیطی مشهود بود. دفع اسید آمینه‌های ادرار طبیعی بود. pH ادرار به ۴/۵ میرسید و در اوروگرافی با ماده حاجب کلیه‌ها بخوبی ترشح کرده و نکته غیر طبیعی دیده نشد. در پرتونگاری از استخوانها دمینرالیزاسیون مشهود بود و خطوط شکستگی کاذب در دنده‌ها و شاخه‌های عانه مشهود بود (شکل شماره ۲).

### بیمار سوم:

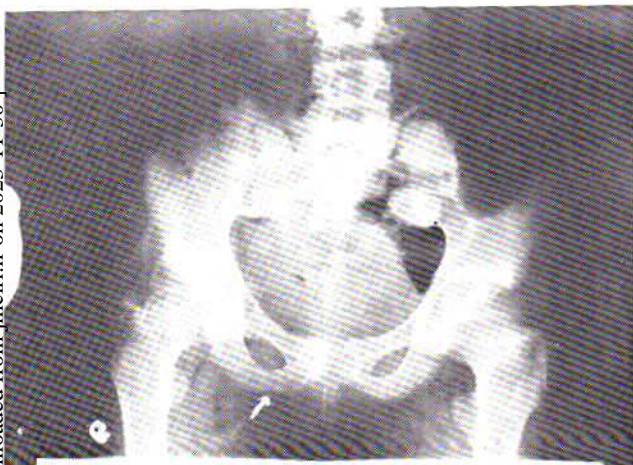
م - ل، دختر بیست ۱۵ ساله، محصل، ساکن تهران به علت ضعف و ناتوانی در راه رفتن که اخیراً ایجاد شده بود، به این مرکز مراجعه کرد. بیمار سابقه مصرف ۴ سال دی فنیل هیدانتوئین به مقدار ۲۰۰ میلی گرم روزانه جهت مهار صرع داشته است. وضع تغذیه خوب و علائم سوء جذب مشهود نبود. در آزمایش‌های انجام شده کلسیم ۳/۱ میلی گرم و فسفر ۵/۵ میلی گرم درصد میلی لیتر، فسفاتاز قلیائی ۸۵۴ واحد بین المللی بود. کلسیم و فسفر ادرار ۲۴ ساعته بترتیب ۳۱۱ و ۴۶ میلی گرم بود. پاراتورمون خون ۰/۵۱ نانو گرم در میلی لیتر بود. pH ادرار ۵ بود. در رادیوگرافی استخوانها دمینرالیزاسیون کلی استخوانها و خطوط شکستگی کاذب در لگن مشهود بود و ضایعات کیستیک در استخوان عانه وجود داشت (شکل ۳). در بررسی از دستگاه گوارش عارضه سوء جذب مشهود نبود. بعد از درمان با ویتامین D (مقدار توصیه شده جهت درمان استئومالاسی) و کلسیم خوراکی میزان کلسیم و فسفر خون بترتیب ۸ میلی گرم و ۳ میلی گرم درصد میلی لیتر بود.



شکل شماره ۱

### بیمار دوم:

ر د، زنیست ۲۶ ساله، اهل و ساکن کرمان، به علت اختلال در راه رفتن و اشکال در برخاستن از حالت نشسته به بیمارستان مراجعه کرد. بیمار مدت ۱۸ سال تحت درمان دی فنیل هیدانتوئین به مقدار ۳۰۰ میلی گرم در روز بود. وضع تغذیه بیمار خوب و علائم سوء جذب وجود نداشت. کلسیم ۴/۵ میلی گرم و فسفر ۴/۸ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر بود. فسفاتاز قلیائی ۵۲۷ واحد بین المللی در لیتر بود. آلبومین سرم ۳ گرم و گلوبولین 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.



شکل شماره ۳



شکل شماره ۲

## بحث:

استئومالاسی در اثر مصرف داروهای ضد صرع نخستین بار در سال ۱۹۶۷ 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 بالا بودن فسفاتاز قلیائی (۲) و کم شدن دفع کلسیم از ادرار و علائم رادیولوژیک استئومالاسی و بالا بودن دفع اسید آمینه ادرار (۷) گزارش شده است.

با توجه به وضع بالینی و آزمایش‌ها و رادیولوژی 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 در شرایط اقتصادی متوسط و وضع تغذیه آنها خوب بوده است. سوء جذب نیز در این بیماران با بررسی بالینی و پرتونگاری کنار گذاشته شده است بجز یکی از بیماران (بیمار دوم) که دچار افزایش کراتینین بود، بقیه بیماران از نظر کلیوی مسئله‌ای نداشتند و اسیدوز کلیوی لوله‌ای با توجه به pH اسیدی ادرار بیماران وعدم وجود هیپرکالسی اوری وعدم وجود نفروکالسینوز مطرح نمیشود. اندازه گیری اسید آمینه‌ها در ادرار آن دسته بیماران که انجام شده وضعیت طبیعی داشته است. سابقه خانوادگی راشی تیسیم توارثی و مقاوم به ویتامین D در بیماران وجود نداشته است. با توجه به دلایل فوق و گزارش‌های قبلی علت استئومالاسی این بیماران مربوط به مصرف داروهای ضد صرع میباشد. البته شدت اختلال متابولیسم کلسیم در اثر داروهای ضد صرع میتواند به عوامل چندی بستگی داشته باشد که میتوان از آن میان وضع تغذیه بیمار و میزان دریافتی ویتامین D را نام برد. تیرگی رنگ پوست و بعلت کمتر ساخته شدن کالسیفرول در لایه گرانولوزای پوست عامل تشدیدکننده محسوب میشود. کسانی که دو دارو یا بیشتر دریافت می‌کنند و یا دوران حاملگی و شیردادن را می‌گذرانند (۸) و یا کمتر در معرض نور آفتاب قرار دارند و نیز افرادی که کلیترانس فنیثوتوئین در آنها بالا است، میزان ابتلای بیشتری دارند. در بعضی از آمارها شیوع بیشتر ابتلاء در مردان دیده شده است (۹). ولی تجربه ما ابتلاء بیشتر در زنان را نشان داده است که میتواند به علت عوامل اجتماعی و اقتصادی باشد. در این مورد آماری در دست تهیه است که بعداً گزارش خواهد شد.

داروهائی که باعث این عارضه میگرددند عبارتند از: دی فنیل هیدانتوئین (۹) (Diphenylhydantoin)، فنوباربیتال (۸) (Phenobarbital)، فنوباربیتال (Mephobarbital)، پیریمیدون (Primidone)، فنوسوکسماید (Phenosuximide). مزانتوئین، Methylethyl phenylhydantoin، پارامتادیون (Paramethadione) و تری متادیون (Trimethadione) (۱۰). همچنین آرام بخشهای قوی و مسکن‌ها نیز دارای این خاصیت بوده و میتوانند تولید استئومالاسی کنند (۱۰). در هیستوپاتولوژی، در جات مختلف استئومالاسی همراه با تظاهرات هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در استخوان دیده میشود (۹).

## مکانیسم بیماریزائی:

ویتامین D<sub>3</sub> (کله کلسی فرول) در کبد متابولیزه شده و تبدیل به D<sub>3</sub> (OH) ۲۵ (۲۵ هیدروکسی کله کلسی فرول) میشود و این ماده سپس در کلیه تبدیل به 1,25 (OH)2D<sub>3</sub> (۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی کله کلسی فرول) میشود که ماده اخیر نوع فعال ویتامین D<sub>3</sub> میباشد (۱۱) سپس این ماده اثر خود را روی استخوان و روده و کلیه اعمال می‌کند. در مطالعات انجام شده، داروهای ضد صرع در جذب ویتامین D<sub>3</sub> از روده دخالتی ندارند (۸). این داروها تبدیل ویتامین D<sub>3</sub> به 25(OH)2D<sub>3</sub> را نه تنها کم نکرده بلکه این مکانیسم را تشدید میکند (۱۲). سطح خونی 1,25 (OH)2 D<sub>3</sub> در این بیماران طبیعی و یا بالا است (۱۳). مسئله اخیر از نظر بالینی نیز مشهود بوده بطوریکه در بیماران مبتلی به نارسائی کلیه که نمی‌توانند 1,25 (OH) 2D<sub>3</sub> را تولید کنند تجویز داروهای ضد صرع باعث افزایش میزان استئومالاسی میشود که نشان دهنده اثر این داروها در حلی به جز 1,25 (OH)2D<sub>3</sub> میباشد. آنچه که مشترکاً در اکثر موارد یافت شده است پائین بودن سطح 25(OH)D<sub>3</sub> در خون میباشد (۱۴). با توجه به این مطلب که فقط در اثر افزایش تجزیه 25(OH) D<sub>3</sub> مقدار آن در خون کاهش دارد و مقدار 1,25 (OH) 2D<sub>3</sub> طبیعی میباشد، توجیه استئومالاسی کمی مشکل است ولی ممکن است 25(OH)D<sub>3</sub> نیز در متابولیسم کلسیم و فسفر دخالت داشته باشد و نقش آنرا نمی‌توان نادیده گرفت، بطوریکه نشان داده‌اند این مساده در جابجائی کلسیم در استخوان نقش دارد (۱۴) و شدت هیپوکلسمی نیز با میزان کاهش سطح سرمی 25 (OH) D<sub>3</sub> نسبت مستقیم دارد (۱۵). Hunter و همکارانش رابطه مستقیمی بین اسید D - glutaric در ادرار و مقدار مصرفی داروهای ضد صرع یافته‌اند (۱۶). این ماده نشانه فعالیت آنزیم میکروزومال P 450 در کبد میباشد (۱۷) (قابل توجه

بستگی دارد. در بیمارانی که علائم بالینی یا رادیولوژیک استئومالاسی دارند و یا اینکه دچار هیپوکلسمی هستند ویتامین D به میزان ۵۰/۰۰۰ واحد برای هر متر مربع سطح بدن در هفته درمقادیری منقسم همراه با ۵۰۰ میلی گرم کلسیم در روز مورد لزوم است. این درمان ۴ الی ۶ ماه ادامه می یابد. در کودکان میزان دارو با سطح بدن باید تنظیم شود. بعد از طبیعی شدن علائم پرتونگاری و بیوشیمیائی استئومالاسی ویتامین D مورد لزوم ۱۰/۰۰۰ واحد در هفته است (۲۱)، با توجه به خطرات مسمومیت ویتامین D این سؤال مطرح است که آیا درمان پرفیلاکسی لازم است یا خیر. با توجه به اینکه مخارج زیادی صرف درمان شکستگیهای پاتولوژیک در بیماران تحت درمان داروی صرع میشود و نقش این داروها در کم کاری کلسیم استخوان ثابت شده است و تقریباً در تمام بیماران بعد از ۶ ماه از دریافت داروی ضد صرع میزان  $25(OH)D_3$  سرم کاهش یافته و فسفاتاز قلیائی افزایش می یابد توجه میشود درمان پروفیلاکسی با تجویز ۱۰/۰۰۰ واحد ویتامین D در هر هفته همراه داروهای ضد صرع انجام شود. البته جهت جلوگیری از مسمومیت ویتامین D 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 در تمام دنیا در ایجاد استئومالاسی نقش قابل ملاحظه ای دارند. بررسی این عارضه در ایران که زمینه پیدایش استئومالاسی به صورت آندمیک موجود است اهمیت فوق العاده دارد. در این مقاله کوشیده ایم 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 این عارضه شایع دارویی جلب نمائیم.

است که کلیه داروهای نامبرده که سبب استئومالاسی هستند آنزیم میکروزمال P 450 را در کبد زیاد می کنند ( از طرف دیگر توانسته اند رابطه دیگری بین شدت هیپوکلسمی در بیماران تحت درمان داروهای ضد صرع و میزان دفع این ماده در ادرار پیدا کنند (۱۶) و این مسئله نیز ثابت شده که داروهای بجز داروهای ضد صرع مانند آرام بخشها (۴) و  $Glutethemide$  و فیل بوتازون و حتی کورتیزون (۱۸) و آنتی دیابتیکهای خوراکی (۱۰) که میتوانند تولید آنزیم میکروزمال P 450 کنند، قادر به ایجاد استئومالاسی هستند. تجویز فنوباریتال درموش تبدیل ویتامین  $D_3$  و  $25(OH)D_3$  و  $1,25(OH)D_3$  به شکلهای قطبی را زیاد می کند (۱۹). فرمهای قطبی بسرعت از طریق صفرا از بدن دفع شده و میزان ویتامین  $D_3$  موثر بدن کم میشود (۱۵) البته کم شدن میزان  $24,25(OH)D_3$  نیز می تواند بطریق فوق صورت گیرد و این ماده نیز در متابولیسم کلسیم و فسفر دخالت دارد (۲۰). مکانیسم دیگری که اخیراً عنوان شده است بروز اسیدوز متابولیک و عوارض آن در اثر داروهای ضد صرع میباشد و نقش آنرا در اختلال متابولیسم کلسیم و فسفر نشان داده اند (۱۳). اسیدوز مانع تبدیل  $25(OH)D_3$  به  $1,25(OH)D_3$  میشود ولی آنچه اکثر اتفاق نظر دارند تأثیر داروهای ضد صرع در متابولیسم ویتامین  $D_3$  در کبد میباشد که بصورت تشدید هیدروکسیلاسیون ویتامین  $D_3$  و تبدیل آن به اشکال قطبی سپس دفع آن از طریق صفرا میباشد.

### درمان:

این بیماران به  $25(OH)D_3$  جواب مساعدی میدهند و در برابر ویتامین  $D_3$  مقاومت نسبی دارند. در صورتیکه در موارد دیگر استئومالاسی، تفاوتی در تأثیر بین این دو ماده نیست (۲۱). میزان ویتامین  $D_3$  مورد لزوم به عوامل مختلف مثل رنگ پوست، میزان اشعه آفتاب دریافتی، فعالیت بدنی و وضع تغذیه بیمار

### REFERENCES:

- 1- Schmid, F.: Osteopathien bei antiepileptischer Dauerbehandlung, Fortschr, Med. 85: 381, 1967.
- 2- Kruse, R.: Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie ( vorläufige 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 calcium metabolism by anticonvulsant drugs, Br Med. J. 4: 73, 1970.
- 5- Hahn, T. J., B. A. Hendin, C. R. Scharp, V. C. Boisseau, and J. G. Haddad, Serum 25-hydr-

- 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. Survey of 288 patients J. Pediat*, 8: 612, 1973.
  - 8- Hahn, T.J., 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. Koeppel, 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, T.J., Scharp, CR., Avioli, LV: Effect of phenobarbital administration on the subcellular distribution of vitamin D<sub>3</sub> - <sup>3</sup>H 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, Meta. bol.* 8, 3; 557, 1979.