

# استئومالاسی ناشی از مصرف

داروهای ضد صرع در ایران

( گزارش چند مورد )

مجله نظام پزشکی

سال نهم ، شماره ۳ ، صفحه ۱۳۱ - ۱۳۶۴

دکتر سید نعمت‌الله آفای میبدی - دکتر حسن حصوری - دکتر وهاب فطوره‌چی\*

## مقدمه :

میشود و دیگر اینکه کم شدن کلسمی استخوانی باعث شکستگی پاتولوژیک میشود (۱). با درنظر گرفتن این موضوع برآن شدیم با معزوفی چند بیمار که دچار این عارضه شده بودند، درباره علت و درمان آن بتفصیل بحث نمائیم.

## معرفی بیماران

بیمار اول :

ز-م، زنی است ۱۶ ساله، بعلت عدم توانائی در راه رفتن و اسپاسم شدید عضلانی دستها و پاها و درد اندامها به بیمارستان مراجعه کرد. محل زندگی ووضع تغذیه خوب بود. بیمار مت ۸ سال بعلت صرع تحت درمان دیفنیل‌هیدانتوئین ۱۵۰ میلی گرم و فنوباریتال ۱۵۰ میلی گرم در روز بوده است. یافته مhem کاتاراکت دوطرفه بود. بیمار عقب ماندگی رشد پسیکو-موتور به علت صدمه زایمانی داشت. علائمی از سوء جذب نداشت. در آزمایش‌های کلسمی ۷/۳ میلی گرم و فسفر ۸/۳ میلی گرم درصد میلی لیتر و فسفاتاز قلیائی ۸۸۰ واحد بین‌المللی بود و آلبومین ۷/۲ میلی گرم و گلوبولین ۹/۳ میلی گرم درصد میلی لیتر بود. پاراتورمون سرم ۴۵/۰، تانو گرم در میلی لیتر بود. در این مورد pH ادرار بیمار به حدوده میرسید. در رادیو گرافی از استخوانها دمینزا 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.

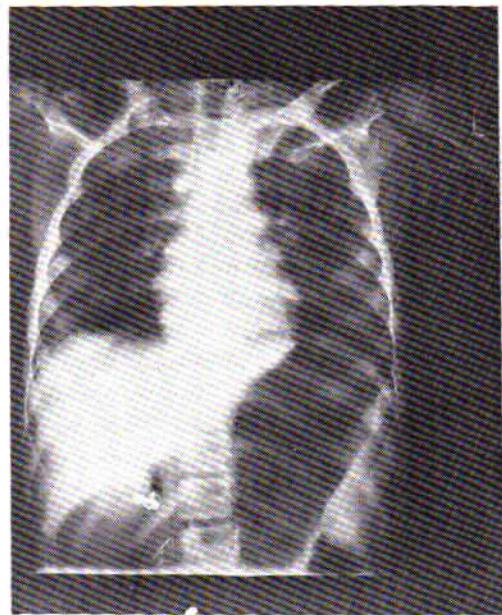
بیماری صرع بیماری شایعی است و استئومالاسی و راشی تیسم نیز بعلت عواهل تغذیه‌ای و معجطبی در کشور ما شایع میباشد. از طرف دیگر روشن شده است که تجویز داروهای ضد صرع باعث استئومالاسی (۱-۲) و اختلال متابولیسم کلسمی و فسفر میگردد (۳). بنابراین بنظر میرسد بعلت عوامل مساعد کننده، بروز استئومالاسی در بیماران صرعی 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 ۳۰-۲۳ درصد این بیماران دچار هیپو-کلسیمی هستند (۳). در آمریکا درصد افراد مبتلا به اختلال کلسمی 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 همودیالیزی که داروی ضد صرع دریافت میکنند، میزان شکستگی پاتولوژیک بطور قابل توجهی بیشتر از بیماران مشابه بوده است (۵).

جلو گیری از هیپو-کلسیمی میتواند از دو جنبه اهمیت داشته باشد: یکی مهار بهتر صرع بعلت اینکه نورون‌های عصبی در محیط هیپو-کلسیمی تحریک پذیری بیشتری دارند و کنترل صرع مشکل تر

دفع کلسیم و فسفر ۲۶ ساعته بترتیب ۲۸ 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 اوره گرافی با ماده حاجب کلیده‌ها بخوبی ترشح کرده و نکته غیر طبیعی دیده نشد. در پرتونگاری از استخوانها دمینرا لیزاسیون مشهود بود و خطوط شکستگی کاذب در دندنه‌ها و شاخه‌های عانه مشهود بود (شکل شماره ۲).

#### بیمار سوم

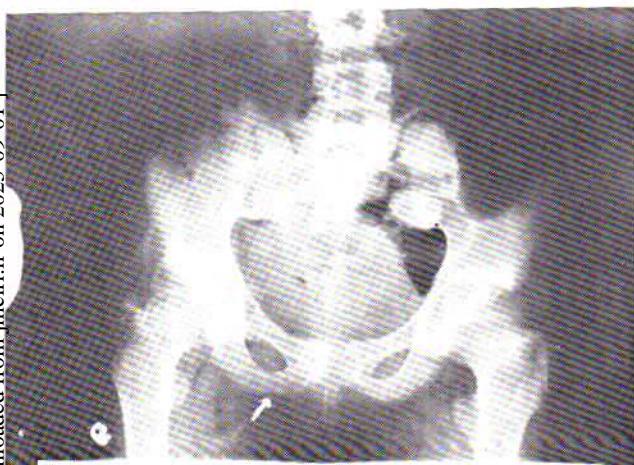
م - ل، دختریست ۱۵ ساله، محصل، ساکن تهران به علت ضعف و ناتوانی در راه رفتن که اخیراً ایجاد شده بود، به این مرکز مراجعه کرد. بیمار سابقاً مصرف ۴ سال دی‌فنیل‌هیدانتوئین به مقدار ۲۰۰ میلی گرم روزانه جهت مهار صرع داشته است. وضع تغذیه خوب و علائم سوء جذب مشهود نبود. در آزمایش‌های انجام شده کلسیم ۳/۱ میلی گرم و فسفر ۵/۵ میلی گرم در صد میلی لیتر، فسفاتاز قلیائی ۸۵۴ واحد بین‌المللی بود. کلسیم و فسفر ادرار ۲۶ ساعته بترتیب ۳۱۱ و ۴۶ میلی گرم بود. پاراتورمون خون ۵۱/۰ نانو گرم در میلی لیتر بود. pH ادرار ۵ بود. در رادیو گرافی استخوانها دمینرا لیزاسیون 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 استثومالاسی) و کلسیم خوراکی میزان کلسیم و فسفر خون بترتیب ۸ میلی گرم و ۳ میلی گرم در صد میلی لیتر بود.



شکل شماره ۱

#### بیمار دوم :

رد، زنیست ۲۶ ساله، اهل و ساکن کرمان، بعلت اختلال در راه رفتن و اشکال در برخاستن از حالت نشسته به بیمارستان مراجعه کرد. بیمار مدت ۱۸ سال تحت درمان دی‌فنیل‌هیدانتوئین به مقدار ۳۰ 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 بین‌المللی در لیتر بود. آلبومین سرم ۳ گرم و گلوبولین ۳/۹ گرم در ۱۰۰ میلی لیتر بود. اوره خون ۶۰ میلی گرم در صد میلی لیتر و کراتینین برابر ۲ میلی گرم در صد میلی لیتر بود.



شکل شماره ۳



شکل شماره ۲

داروهایی که باعث این عارضه میگردند عبارتند از: دیفنیل هیدانتوئین (۹) ( Diphenylhydantoin ) ، فنوباربیتال (۸) ( Phenobarbital ) ، مفوباربیتال ( Mephobarbital ) ، پرمیدون ( Primidone ) ، فنوکسایمید ( Phenosuximide ) ، مژانتپئین ( Methylethyl phenylhydantoin ) ، پارامتان ( Trimethadione ) و تریمتاڈیون ( Paramethadione ) (۱۰) . همچنین آرامبخش‌های قوی و مسكن‌ها نیز دارای این خاصیت بوده و میتوانند تولید استئومالاسی کنند (۱۰) . در هیستوپاتولوژی، در جات مختلف استئومالاسی همراه با تظاهرات هیپرپاراتیروثیسم ثانویه در استخوان دیده میشود (۹) .

#### mekanism yemarizai :

ویتامین D<sub>3</sub> (کله کلسی فرول) در کبد متابولیزه شده و تبدیل به D<sub>3</sub>(OH) ۲۵ (۲۵ هیدرو کسی کله کلسی فرول) میشود و این ماده سپس در کلیه تبدیل به ۲D<sub>3</sub>(OH) ۱,۲۵ (۱,۲۵ و ۲۵ دی‌هیدرو کسی 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 درجه ب ویتامین D<sub>3</sub> از روده دخالتی ندارند (۸) . این داروهای تبدیل ویتامین D<sub>3</sub> به ۲D<sub>3</sub>(OH) ۲۵ را نه تنها کم نکرده بلکه این مکانیسم را تشدید میکند (۱۲) . سطح خونی ۲D<sub>3</sub>(OH) ۱,۲۵ 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 ۲D<sub>3</sub>(OH) ۱,۲۵ را تولید کنند تجویز داروهای ضد صرع باعث افزایش میزان استئومالاسی میشود که نشان دهنده اثر این داروها در هجری به جز ۲D<sub>3</sub>(OH) ۱, ۲۵ میباشد . آنچه که مشترک‌آ در اکثر موارد یافته شده است پائین بودن سطح ۲D<sub>3</sub>(OH) ۱, ۲۵ در خون میباشد (۱۴) . با توجه به این مطلب که فقط در اثر افزایش تجزیه D<sub>3</sub>(OH) ۱,۲۵ مقدار آن در خون کاهش دارد و مقدار ۲D<sub>3</sub>(OH) ۱,۲۵ طبیعی میباشد، توجیه استئومالاسی کمی مشکل است ولی ممکن است ۲D<sub>3</sub>(OH) ۱, ۲۵ نیز در متابولیسم کلسیم و فسفر دخالت داشته باشد و نقش آنرا نمی‌توان نادیده گرفت، بطوریکه نشان داده‌اند این ماده در جایگاهی کلسیم در استخوان نقش دارد (۱۴) و شدت هیپوکلسی نیز با میزان کاهش سطح سرمی رابطه مستقیمی بین اسید glutaric - D و همکارانش D<sub>3</sub>(OH) ۱, ۲۵ نسبت مستقیم دارد (۱۵) . Hunter و همکارانش رابطه مستقیمی بین اسید آنژیم میکروزمهال ۴۵۰ P در کبد میباشد (۱۶) . این ماده نشانه فعالیت آنزیم میکروزمهال ۴۵۰ P در کبد میباشد (۱۷) (قابل توجه

استئومالاسی در اثر مصرف داروهای ضد صرع تحسین باز 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 قلبیانی 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 قلبیانی (۴) و کم شدن دفع کلسیم از ادرار و علائم رادیولوژیک استئومالاسی وبالا بودن دفع اسید آمینه ادرار (۷) گزارش شده است .

با توجه به وضع بالینی و آزمایش‌ها و رادیولوژی مواد معرفی شده بروز استئومالاسی نسبتاً پیشرفته در بیماران ما مشهود است . البته علل دیگر استئومالاسی توسط معاينه بالینی و آزمایش‌های مختلف کثار گذاشته شده است . همچنین بیماران در شرایط اقتصادی متوجه ووضع تغذیه آنها خوب بوده است . سوء جذب نیز در این بیماران با بررسی بالینی و پرتونگاری کثار گذاشته شده است بجز یکی از بیماران (بیمار دوم) که دچار افزایش کرآتینین بود، بقیه بیماران از نظر کلیوی مسئله‌ای نداشتند و اسیدوز کلیوی لوله‌ای با توجه به pH اسیدی ادرار بیماران و عدم وجود هیپرکلسی اوری و عدم وجود نفر و کالسینوز مطرح نمیشود . اندازه گیری اسید آمینه‌ها در ادرار آن دسته بیمارانی که انجام شده وضعیت طبیعی داشته است . سابقه خانوادگی راشی تیسم تواری و مقاوم به ویتامین D در بیماران وجود نداشته است . با توجه به دلائل 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 مستگی داشته باشد که میتوان از آن میان وضع تغذیه بیمار و میزان دریافتی ویتامین D را نام برد . تیرگی رنگ پوست بعلت کمر ساخته شدن کالسیم‌فول در لایه گرانولوزای پوست عامل تشید کننده محسوب میشود . کسانیکه دو دارو یا بیشتر دریافت می‌کنند و یا دوران حاملگی و شیردادن را می‌گذرانند (۸) و یا کمتر در معرض نور آفتاب قراردارند و نیز افرادی که کلیرانس فیتوئین 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 بعد از گزارش خواهد شد .

بستگی دارد. در بیمارانی که علائم بالینی یا رادیولوژیک استئومالاسی دارند و یا اینکه دچار هیپو کلسی می‌باشند و یتامین D به میزان ۵۰/۰۰۰ واحد برای هر مترمربع سطح بدن در هفته در مقادیری منقسم همراه با ۵۰۰ میلی گرم کلسیم در روز مورد لزوم است. این درمان ۶ ماه ادامه می‌باشد. در کودکان میزان دارو با سطح بدن باید تنظیم شود، بعد از طبیعی شدن علائم پرتونگاری و بیوشیمیائی استئومالاسی و یتامین D مورد لزوم ۱۰/۰۰۰ واحد در هفته است (۲۱)، با توجه به خطرات مسمومیت و یتامین D این سؤال مطرح است که آیا درمان پروفیلاکسی لازماست یا خیر. با توجه به اینکه مخراج 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 D<sub>3</sub> (OH) ۲۵ سرم کاهش یافته و فسفاتاز داروی ضد صرع میزان D<sub>3</sub> (OH) ۲۵ سرم کاهش یافته و فسفاتاز قلیائی افزایش می‌باشد توجیه می‌شود درمان پروفیلاکسی با تجویز ۱۰/۰۰۰ واحد و یتامین D در هر هفتۀ همراه داروهای ضد صرع انجام شود. البته جهت جلوگیری از مسمومیت و یتامین 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 ملاحظه‌ای دارند. بررسی این عارضه در ایران که زمینه پیدایش استئومالاسی به صورت آندمیک موجود است اهمیت فوق العاده دارد. در این 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 این عارضه شایع داروئی جلب نمائیم.

است که کلیه داروهای نامبرده که سبب استئومالاسی هستند آنزیم میکروزمال P 450 را در کبد زیاد می‌کنند) از طرف دیگر تو انسه‌اند رابطه دیگری بین شدت هیپو کلسی در بیماران تحت درمان داروهای ضد صرع و میزان دفع این ماده در ادارار پیدا کنند (۱۶) و این مسئله نیز ثابت شده که داروهایی بجز داروهای ضد صرع مانند آرام بخش‌ها (۴) و Glutethemide و فنیل بوتاژون و حتی کورتیزون (۱۸) و آنتی دیابتیک‌های خوراکی (۱۰) که میتوانند تولید آنزیم میکروزمال P 450 کنند، قادر به ایجاد استئومالاسی هستند. تجویز فنوباربیتان ۱,۲۵ درموش تبدیل و یتامین D<sub>3</sub> و ۲۵ OH D<sub>3</sub> و ۱,۲۵(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> به شکل‌های قطبی را زیاد می‌کند (۱۹). فرمهای قطبی بسرعت از طریق صفر از بدن دفع شده و میزان و یتامین D<sub>3</sub> موثر بدن کم می‌شود (۱۵) البته کم شدن میزان ۲D<sub>3</sub> ۲۴,۲۵(OH) ۲۵ می‌تواند بطریق فوق صورت گیرد و این ماده نیز در متابولیسم کلسیم و فسفر دخالت دارد (۲۰). مکانیسم دیگری که اخیراً عنوان شده است پرروز اسیدووزمتاپولیک و عوارض آن در اثر داروهای ضد صرع میباشد و نقش آنرا در اختلال متاپولیسم کلسیم و فسفر نشان داده‌اند (۱۳). اسیدوز مانع تبدیل ۱, ۲5(OH) D<sub>3</sub> به ۲D<sub>3</sub> ۲۵(OH) D<sub>3</sub> می‌شود ولی آنچه اکثراً اتفاق نظر دارند تأثیر داروهای ضد صرع در متاپولیسم و یتامین D<sub>3</sub> در کبد میباشد که بصورت تشدید هیدروکسیلاسیون و یتامین D<sub>3</sub> و تبدیل آن به اشکال قطبی سپس دفع آن از طریق صفراء میباشد.

#### درمان:

این بیماران به D<sub>3</sub> (OH) ۲۵ جواب مساعدی میدهند و در برابر و یتامین D<sub>3</sub> مقاومت نسبی دارند. در صورتیکه در مواد دیگر استئومالاسی، تفاوتی در تأثیر بین این دو ماده نیست (۲۱). میزان و یتامین D<sub>3</sub> مورد لزوم به عوامل مختلف مثل رنگ پوست، میزان اشعه آفتاب دریافتی، فعالیت بدنی و وضع تعذیب 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-hydro-

- 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, 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., Seino, 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., Hakkainen, 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<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 , Metabol. 8, 3; 557, 1979.