

Luukahjustuse risk krambivastaste ravimite kasutamisel

Maia Uusküla¹, Kersti Oselin^{1,2}

Karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini, primidooni, okskarbasepiini, lamotrigiini ja naatriumvalproaadi pikaajaline kasutamine on seotud luutiheduse vähenemisega, mis võib viia osteopoenia, osteoporoosi ja luumurdude tekkeni. Teaduskirjanduses on toodud mitmeid mehhanisme, kuidas antiepileptikumid luude ainevahetust mõjutada võivad. Kõige levinum neist on tsütokroom P450 ensüümide indutseerimine, mistõttu suureneb D-vitamiini kliirens. D-vitamiini sisalduse vähenemise tõttu häirub kaltsiumi imendumine, kaltsiumi väike seerumikontsentratsioon suurendab omakorda paratüreoidhormooni (PTH) sekretsiooni ning kujuneb sekundaarne hüperparatüreoidism. Karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon ja okskarbasepiin on teadaolevalt tsütokroom P450 ensüümide indutseerijad, mistõttu arvatakse, et nad mõjutavad luu metabolismi just selle mehhanismiga. Samas on lamotrigiin ja naatriumvalproaat tsütokroom P450 inhibiitorid ja nende puhul jääb luu ainevahetuse mõjutamise mehhanism ebaselgeks.

Et kinnitada luu ainevahetuse häirete ja antiepileptikumide kasutamise seost, hindas Euroopa Ravimiamet meditsiinikirjanduses avaldatud kliiniliste ning epide-

mioloogiliste uuringute andmeid, samuti Euroopa Liidu liikmesriikidest saadetud kõrvaltoimeteatise (1).

Ohutusandmed krambivastaste ainete turuletuleku järel

2008. aasta juuli seisuga oli karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini, primidooni, okskarbasepiini, lamotrigiini ja naatriumvalproaadi kasutamisega seoses 11 Euroopa Liidu liikmesriigi andmebaasides luu ainevahetuse häirete kohta 227 kõrvaltoimeteatist, neist 135 Ühendkuningriigist. Eestis sellistest kõrvaltoimetest teatatud ei ole. Ühendkuningriigi ravimiameti kõrvaltoimete andmebaasi 135 teatises, millest 13 teatist olid laste ning 122 täiskasvanute kohta, kirjeldati antiepileptikumide kasutamisega seoses 176 luu ainevahetuse häiretega seotud kõrvaltoimet (ühes teatises võis olla enam kui üks luu ainevahetuse häirega seotud kõrvaltoime). Kõige sagedamini teatati kõrvaltoimetest karbamasepiini (33 juhul 176 kõrvaltoimest, 19%), naatriumvalproaadi (33/176, 19%), fenütoiini (32/176, 18%), lamotrigiini (19/176, 11%) ja gabapentiini kasutamisel (14/176, 8%). 135 patsiendist 61 (45%) võtsid enam kui üht antiepileptilist ravimit. Kuigi mõnedel registreeritud juhtudel ilmnisid patsientidel lisaks konkreetse ravimi kasutamisele veel teisedki luu ainevahetuse häirumise riskitegurid (sh mitme krambivastaste ravimi samaaegne kasutamine; teiste luu ainevahetuse häireid põhjustavate ravimite samaaegne kasutamine; raskekujuline epilepsia, mis võib soodustada luumurdude teket), oli arvukalt siiski selliseid

teatise, kus teised riskitegurid puudusid.

Krambivastaste ainete epidemioloogiliste uuringute andmed

Vestergaard korraldas 2005. aastal jälgimisuuringute põhjal metaanalüüsi, et hinnata epilepsia mõju luumurru tekkeriskile ning luutiheduse muutusi epilepsiahaigetel (2). Metaanalüüsi kaasati 11 luumurru tekkeriski ja 12 luutiheduse muutusi käsitletud uuringut. Selgus, et epilepsia korral suurenes ükskõik millise luumurru tekke suhteline risk (*relative risk*, RR = 2,2; 95% CI = 1,9–2,5; 5 uuringus) ning konkreetsemalt reieluu proksimaalse osa murru (RR = 5,3; 95% CI 3,2–8,8; 6 uuringus), küünarvarre murru tekkerisk (RR = 1,7; 95% CI = 1,2–2,3; 6 uuringus) ning lülisamba murdude tekkerisk (RR = 6,2; 95% CI = 2,5–15,5; 3 uuringus). Suur osa luumurdudest (35%) näis olevat seotud krambihoogudega. Luutiheduse Z-skoorid olid vähenenud nii lülisamba (Z-skoori keskmine $-0,38 \pm 0,06$) kui ka reieluu proksimaalse osa (Z-skoori keskmine $-0,56 \pm 0,06$) murdude korral, kusjuures reieluul enam kui lülisambal ($p < 0,05$). Samas oli luutiheduse vähenemine epilepsiaga patsientidel suhteliselt tagasihoidlik ning see ei seleta uuringus leitud suurenenud luumurru-tekkeriski.

2004. aastal korraldas Vestergaard ühes kaastöötajatega populatsioonipõhise juhtkontrolluuringu, millega hinnati erinevate antiepileptikumide kasutamise seotud luumurdude tekkeriski (3). 124 655 isikut, kellel esines luumurd ajaperioodil 01.01–31.12.2000, võrreldi soo

¹ Ravimiamet,

² TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

Korrespondent autor:

Maia Uusküla,
maia.uuskyla.@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:

krambivastased ravimid, luu ainevahetuse häired, luumurrud

ja sünniaastaga sobitatult 373 963 kontrollrühma uuritava. Pärast andmete kohandamist mitme potentsiaalse tulemust mõjutava faktori suhtes selgus, et karbamasepiin (RR = 1,18; 95% CI = 1,10–1,26), okskarbasepiin (RR = 1,14; 95% CI = 1,03–1,26), klonasepaam (RR = 1,27; 95% CI = 1,15–1,41), fenobarbitaal (RR = 1,79; 95% CI = 1,64– 1,95) ja valproaat (RR = 1,15; 95% CI = 1,05–1,26) suurendasid ükskõik millise luumurru tekkeriski ning kõige suurem oli see risk fenobarbitaali kasutamisel. Ensüüme indutseerivaid antiepileptikume kasutavatel isikutel esines mõningal määral annusest sõltuv (määratud päevadoosi alusel) luumurru tekkeriski suurenemine (šansisuhe OR = 1,38; 95% CI = 1,31–1,45). Võrreldes kontrollrühma uuritavatega olid luumurruga patsiendid kasutanud sagedamini bifosfonaate ja kortikosteroide.

Jette ja kaastöötajad korraldasid 2011. aastal uuringu, kus moodustati mittetraumaatiliste luumurrujuhtude (randme-, lülisamba-, reieluukaelamurrud) rühm ja kontrollrühm Kanada Manitoba provintsi rahvatervise andmebaasist „Population Health Research Data Repository“ (4). Uuringu juhtudeks arvati patsiendid, kelle vanus oli üle 50 aasta, kellel oli pidev tervisekindlustus perioodil 1988. aasta aprillist kuni 2004. märtsini ning kes ei saanud osteoprotektiivset ravi luumurrule eelnenud aastal. Iga sobiv luumurrujuht sobitati kontrollrühmas kuni kolme kontrollrühma isikuga vanuse, soo, kaasuvate haiguste ja etnilise kuuluvuse järgi. Antiepileptikumide kasutamine klassifitseeriti kolme rühma: 1) üldse mitte kasutanud, 2) kasutamine anamneesis (4–12 kuud enne uuringut), 3) kasutamine uuringu ajal (viimase 4 kuu jooksul). Karbamasepiini, klonasepaami, etosuksimiidi, gabapentiini, fenobarbitaali, fenütoiini ja valproehappe mõju hinnati uuringus eraldi. Et felbamaadi, lamotrigiini, levetirasetami, pregabaliini, primidooni, okskarbasepiini, topiramaadi ja

vigabatriini kasutajaid oli vähem, siis liigitati need ravimid kokku rühma „teised antiepileptikumid“.

Uuringus tuvastati 15 792 juhtu, mis sobitati 57 289 kontrolliga. Umbes pooled vaadeldud luumurdudest olid randmepeirkonna murrud ning teine pool jagunes ligikaudu võrdselt reieluukaela- ja lülisambamurdude vahel. Luumurdudega isikutel esines sagedamini epilepsiat, artriiti, kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust, depressiooni, skisofreeniat, dementsust ja ravimisõltuvust. Uuringus ilmnes seos mittetraumaatiliste luumurdude tekkeriski ja kõigi antiepileptikumide (v.a valproehappe derivaadid) kasutamise vahel. Võrreldes naatriumvalproaadiga, oli karbamasepiini, klonasepaami, gabapentiini ja fenütoiini monoterapia korral luumurru tekkerisk mõnevõrra suurenenud, samuti oli risk suurem polüterapia korral. Uuringus ilmnes selgelt ka mittetraumaatiliste murdude tekkimise suurenenud risk karbamasepiini ja klosapiini kasutamisel, mis on vastavuses eelmise suure uuringu tulemustega (3). Erinevalt varasemast uuringust ei leitud seost ravimi kasutamise ja luumurru tekkeriski vahel valproehappe puhul, samas ilmnes selles uuringus vastav seos gabapentiiniga. Täheledatai ka seost fenütoiiniga, kuigi seos ravimi kasutamise ja luumurru tekkeriski vahel ei olnud statistiliselt oluline, sest fenütoiini monoterapiat kasutas väike arv patsiente. Võrreldes Vestergaardi 2004. aastal avaldatud uuringuga oli Jette jt uuringus luumurrujuhtude arv pea poole väiksem, kuid samas oli antiepileptilise ravi jälgimisperiood pikem, samuti ei ole teada luutiheduse mõõtmiste tulemused ning uurijad ei arvestanud kaltsiumi ja D-vitamiini täiendava kasutamise, kehalise aktiivsuse taseme või elustiili teguritega seotud asjaolusid.

Kliiniliste uuringute andmed

Mitmes kliinilises uuringus on tõestatud seos luu ainevahetuse häirete tekke ja erinevate krambi-

vastaste ravimite (karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon, okskarbasepiin, lamotrigiin ja naatriumvalproaat) kasutamise vahel. Täiskasvanutel tehtud uuringud keskendusid luutiheduse muutustele ja/või luumurdude tekke riskiteguritele. Kawada 2002. aastal tehtud uuringus ilmnes raske puudega isikutel statistiliselt oluline seos luutiheduse vähenemise ja immobilisatsiooni vahel ning luumurdude tekke riskiteguriteks olid vanus (OR = 1,1; 95% CI = 1,0–1,3) ja ravi naatriumvalproaadiga (OR = 13,8; 95% CI = 1,1–171,0). Luutiheduse vähenemist täheldati ainult klonasepaami kasutajatel (5).

23 uuringust ei suudetud üksnes kahes uuringus tõestada antiepileptilise ravi mõju luu metabolismile täiskasvanutel (6, 7). Filardi ja kolleegide 2000. aastal avaldatud uuringus ei vähendanud vähemalt 5 aastat kestnud antiepileptiline ravi luutihedust meespatsientidel (6). Kümnes uuringus ilmnes positiivne korrelatsioon fenütoiini kasutamise ja luutiheduse vähenemise vahel; neljas uuringus ilmnes seos karbamasepiini kasutamise ja luutiheduse vähenemise vahel; kuues uuringus näidati täiskasvanutel positiivne korrelatsioon pikaajalise antiepileptilise ravi ja luu ainevahetuse häirete tekkimise vahel.

Kokkuvõtteks võib öelda, et täiskasvanutel korraldatud uuringutes oli fenütoiini, karbamasepiini, primidooni, fenobarbitaali ja naatriumvalproaadi kasutamisel tugev seos luutiheduse vähenemisega. Ebapiisavad on andmed luu ainevahetuse häirete ning lamotrigiini, gabapentiini ja vigabatriini kasutamise kohta, sest enamikus vastavatest uuringutest ei arvestatud teiste luu ainevahetust mõjutavate teguritega (eksponeeritus päikesele, kehaline aktiivsus ja dieet). Samuti ei ole avaldatud veel uuringuid, mis hindaksid uuemate antiepileptikumide (nt topiramaat, tiagabiin, pregabaliin ja levetirasetam) ning luu ainevahetuse häirete seost täiskasvanutel või lastel.

Epilepsia ja patsientide vanusest tingitud luu ainevahetuse iseärasused

Luu ainevahetuse häirete ja antiepileptikumide kasutamise seose hindamisel tuleb arvestada, et epilepsia ise võib suurendada luumurdude tekkeriski. Luumurdude tekkerisk on epileptikutel oletatavalt seotud krambihoogetest tingitud traumade riski suurenemisega. Iseäranis ilmneb see eakatel patsientidel, sest nad on osteoporoosist enam ohustatud ning selles vanuserühmas on ka epilepsia levimus suur. Peale selle kasutatakse eakatel krambivastaste ravimeid lisaks epilepsiale ka teistel näidustustel (nt valu või psühhiaatriliste häirete raviks). Osteoporoosist, osteopeeniast, osteomalaatsiast on teatatud ka krambivastaste ravimeid tarvitanud lastel. Olemasolevate andmete alusel on lastel leitud põhjuslik seos naatriumvalproaadi, lamotrigiini ja karbamasepiini kestva kasutamise ning luu ainevahetuse häirete tekkimise vahel.

Teiste krambivastaste ravimite mõju luu ainevahetusele

Zonisamiid ja topiramaat inhibeerivad lisaks antiepileptilisele toimele organismis mitmel pool talitlevat karboanhüdraasi. Karboanhüdraasi inhibeerimine ning sellega seotud bikarbonaadi sisalduse vähenemine veres võib põhjustada metaboolset atsidoosi ja renaalset tubulaarset atsidoosi, mis omakorda võivad põhjustada luu ainevahetuse häireid. Pregabaliini, levetiratsetaami ja teiste krambivastaste ravimite kohta on olemasolevad andmed ebapiisavad, mistõttu nende puhul ei ole tõestatud seost luuhäiretega.

Kokkuvõte

Euroopa Ravimiamet leidis, et esineb seos teatud antiepileptikumide (karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon, okskarbasepiin, lamotrigiini ja naatriumvalproaat) pikaajalise kasutamise ja

luutiheduse vähenemise (sh osteopeenia, osteoporoos ja luumurdude tekkerisk) vahel (1). Nimetatud ravimite ravimiomaduste kokkuvõttesse lisati seetõttu järgmine tekst: „Ravimi pikaajalisel kasutamisel võivad tekkida luutiheduse vähenemine, osteopeenia, osteoporoos ja luumurrud. Luu metabolismi mõjutamise mehhanism ei ole selge.“

Antiepileptikumide ja luu ainevahetuse häirete vaheline seos vajab ka edaspidi jälgimist ning nende ravimite müügiloo hoidjatel soovitatakse kõiki luukahjustuse juhte põhjalikult hinnata perioodilistes ohutusaruanetes. Pikaajalist medikamentooset krambivastast ravi saavaid patsiente on soovitatav jälgida luutiheduse muutuste suhtes, et vajaduse korral rakendada õigel ajal osteoporoosi profülaktikat ja ravi.

SUMMARY

Risk for bone disorders after long-term treatment with antiepileptics

Maia Uusküla¹, Kersti Oselin^{1,2}

Long-term use of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, oxcarbazepine, lamotrigine and sodium valproate is associated with a risk of decreased bone mineral density that may lead to osteopenia, osteoporosis and fractures.

A number of mechanisms for antiepileptic-induced decreased bone mineral density have been postulated in the scientific literature. The most widely accepted mechanism is the induction of the cytochrome P450 enzyme system,

resulting in an increased clearance of vitamin D, leading to secondary hyperparathyroidism, increased bone turnover, and reduced bone density.

Data from spontaneous reporting, epidemiological studies and other scientific literature suggest that patients with epilepsy who receive long-term treatment with certain antiepileptic drugs are at an increased risk of developing fractures as a result of adverse effects on bone, such as osteomalacia, osteoporosis, osteopenia and decreased bone mineral density. The European Medicines Agency has agreed to update the product labelling of the above antiepileptics to include information on the risk of bone disorders.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Pharmacovigilance Working Party Report EMA/CHMP/PhVWP/845939/2011. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/10/WC500117061.pdf
2. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005;112:277–86.
3. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004;45:1330–7.
4. Jette N, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, McChesney J, Leslie WD. Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures. A population based analysis. *Arch Neurol* 2011;68:107–12.
5. Kawada T. Factors influencing bone fractures in severely disabled persons. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;31:424–8.
6. Filardi S, Guerreiro CA, Magna LA, Marques Neto JF. Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:616–20.
7. Lau KH, Nakade O, Barr B, Taylor AK, Houchin K, Baylink DJ. Phenytoin increases markers of osteogenesis for the human species in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2347–53.

¹ State Agency of Medicines, Tartu, Estonia

² Haematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Maia Uusküla,
maia.uuskyla@ravimiamet.ee

Keywords:
antiepileptics, bone disorders, risk of fractures