

ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Πιτετζής Α. Δ.¹, Γιαβροπούλου Π. Μ.², Σπηλιώτη Γ. Μ.¹

¹ Α' Νευρολογική κλινική, ΑΧΕΠΑ Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Α' Παθολογική κλινική, ΑΧΕΠΑ Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Η επιληψία είναι ένα από τα συχνότερα νευρολογικά νοσήματα και έχει συσχετιστεί με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο λόγω των τραυματισμών που οφείλονται κυρίως στις γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις. Από την άλλη πλευρά και η αντιεπιληπτική αγωγή φαίνεται, ωστόσο, να έχει αρνητική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό, σύμφωνα με ολοένα αυξανόμενο αριθμό μελετών, με αποτέλεσμα την μείωση της οστικής πυκνότητας και την αύξηση του καταγματικού κινδύνου. Όσον αφορά τα συμβατικά αντιεπιληπτικά φάρμακα, έχουν προταθεί αρκετοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επίδρασης στον οστικό μεταβολισμό. Για τα νεότερα αντιεπιληπτικά όμως ο αριθμός των μελετών είναι περιορισμένος, καθώς πολλά από αυτά μέχρι πρόσφατα δεν είχαν ένδειξη για μονοθεραπεία. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η ανάδειξη των νεότερων στοιχείων από in vivo και in vitro μελέτες που αφορούν την επίδραση των νεότερων αντιεπιληπτικών στον οστικό μεταβολισμό.

Λέξεις ευρετηρίου: Νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα, οστικός μεταβολισμός, καταγματικός κίνδυνος, οστεοπόρωση

NEWER ANTIEPILEPTIC DRUGS AND BONE METABOLISM – A LITERATURE REVIEW

Pitetzis A. D.¹, Yavropoulou P. M.², Spilioti G. M.¹

¹ 1st Neurologic Department, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, AUTH

² 1st Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, AUTH

Abstract

Epilepsy, one of the most common neurological diseases, has been associated with increased bone fracture risk due to injuries and falls, which are caused by seizures. Antiepileptic treatment has also been reported to have a negative effect on bone metabolism, resulting in reduced bone density and increased bone fracture risk. Conventional antiepileptic drugs increase bone loss through several pathophysiological mechanisms, such as increased catabolism of vitamin D and direct negative effects on bone. For newer antiepileptics, however, the number of studies is limited, due to the fact that many of these drugs have been recently approved for monotherapy. In this review we highlight the most recent evidence from in vivo and in vitro studies of the effect of newer antiepileptics drugs on bone.

Key words: Newer antiepileptic drugs, bone metabolism, bone fracture risk, osteoporosis

1. Εισαγωγή

Η επιληψία είναι ένα από τα συχνότερα νευρολογικά νοσήματα, καθώς σύμφωνα με τον Παγκόσμιο οργανισμό υγείας 50 εκατομμύρια ασθενείς πάσχουν από αυτήν και κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 2.4 εκατομμύρια νέα περιστατικά. Οι ασθενείς αυτοί έχουν

αυξημένο καταγματικό κίνδυνο λόγω των πτώσεων και τραυματισμών που σχετίζονται κυρίως με τις γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις [1]. Ωστόσο, εκτός από τις επιληπτικές κρίσεις και η ίδια η αντιεπιληπτική αγωγή φέρεται να έχει αρνητική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό. Οι πρώτες αναφορές στη βιβλιογραφία

σχετικά με αυτό το θέμα έχουν γίνει πριν από τέσσερις δεκαετίες [2, 3]. Επίσης, πρόσφατες μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνουν ότι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα σχετίζονται με μείωση της οστικής πυκνότητας [4] και αύξηση του καταγματικού κινδύνου [5, 6]. Η δοσολογία, η διάρκεια της θεραπείας και η συγχρόνηση συνδυασμών αντιεπιληπτικών φαρμάκων αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για τη μείωση της οστικής πυκνότητας [1].

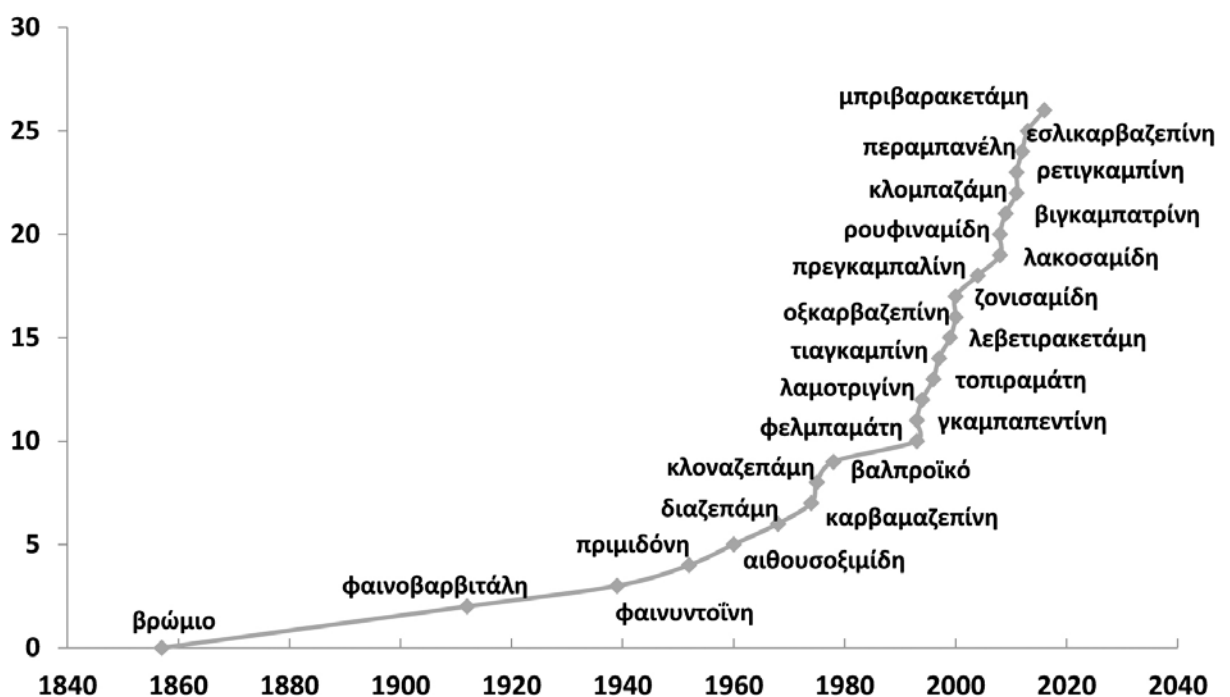
Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που ανακαλύφθηκαν μέχρι το 1990 ονομάζονται συμβατικά ή πρώτης γενιάς. Σε αυτά ανήκουν η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη, η πριμιδόνη, η αιθουσοξιμίδη, η διαζεπάμη, η καρβαμαζεπίνη, η κλοναζεπάμη και το βαλπροϊκό οξύ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των συμβατικών αντιεπιληπτικών φαρμάκων και ιδιαιτέρως αυτών που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα (φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, καρβαμαζεπίνη) οδήγησαν από το 1993 και μετά στην εισαγωγή νέων αντιεπιληπτικών – δεύτερης γενιάς, με καλύτερο φαρμακολογικό προφίλ. Αυτά είναι η φελμπαμάτη, η γκαμπαπεντίνη, η τοπιραμάτη, η λαμοτριγίνη, η λεβετιρακετάμη, η οξκαρβαζεπίνη, η ζονισαμίδη και η πρεγκαμπαλίνη. Παρά την διεύρυνση των θεραπευτικών επιλογών, σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν είναι δυνατός ο ικανοποιητικός έλεγχος των κρίσεων. Η ανθεκτικότητα στα φάρμακα πρώτης και δεύτερης γενιάς οδήγησε στην ανάπτυξη αντιεπιληπτικών τρίτης γενιάς. Σε αυτά ανήκουν η τιαγκαμπίνη, η λακοσαμίδη, η ρουφιναμίδη, η βιγκαμπατρίνη, η κλομπαζάμη, η ηρετιγαμπίνη, η περαμπανέλη, η εσλικαρβαζεπίνη και η μπριβαρακετάμη.

τάμη [7, 8]. Στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζονται με χρονολογική σειρά τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί από τα μέσα του 19^{ου} αιώνα μέχρι σήμερα (Διάγραμμα 1).

Έχουν γίνει εκτεταμένες μελέτες που αφορούν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς επίδρασης των συμβατικών αντιεπιληπτικών φαρμάκων στον οστικό μεταβολισμό οι οποίοι είναι πιθανώς πολυπαραγοντικοί και περιλαμβάνουν την επαγωγή του κυτοχρώματος P450, τον καταβολισμό της βιταμίνης D3 σε ανενεργούς μεταβολίτες, το δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, την αύξηση της οστικής εναλλαγής, καθώς και την αυξημένη απώλεια ασβεστίου και φωσφόρου από τα ούρα με τελικό αποτέλεσμα την οστική απώλεια [9, 10]. Ο καταγματικός κίνδυνος είναι υψηλότερος για τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα όπως η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη [10]. Το βαλπροϊκό οξύ έχει συσχετιστεί με αναστολή της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών [11] καθώς και με επαγωγή του καταβολισμού της βιταμίνης D3 [12, 13], με αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση του καταγματικού κινδύνου σε ασθενείς με χρόνια λήψη [14].

Όσον αφορά τα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα, ο αριθμός των μελετών είναι περιορισμένος καθώς πολλά από αυτά μέχρι πρόσφατα δεν είχαν ένδειξη για μονοθεραπεία. Επίσης, τα συμπεράσματα τους δεν είναι ομόφωνα όσον αφορά την επίδρασή τους στην οστική πυκνότητα, τον οστικό μεταβολισμό και τον κίνδυνο κατάγματος [5, 15]. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η ανάδειξη των νεότερων στοιχεί-

Διάγραμμα 1. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα μέχρι σήμερα



ων από in vivo και in vitro μελέτες που αφορούν την επίδραση των νεότερων αντιεπιληπτικών στον οστικό μεταβολισμό.

2. Μέθοδος

Ως μηχανή αναζήτησης χρησιμοποιήθηκε το PubMed. Δεν τέθηκε περιορισμός χρονολογίας στην αναζήτηση. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: «epilepsy», «bone metabolism», «newer antiepileptics», «osteoporosis», «bone fracture», «osteoblasts», «osteoclasts», «osteocytes», «levetiracetam», «oxcarbazepine», «lamotrigine», «topiramate», «lacosamide», «zonisamide», «gabapentin», «vigabatrin». Συνολικά αξιοποιήθηκαν 102 άρθρα που εμπίπτουν στο συγκεκριμένο θέμα. Για την συνοπτική περιγραφή του οστικού μεταβολισμού χρησιμοποιήθηκαν 6 άρθρα. Στην συνέχεια αναφέρονται οι μελέτες που έχουν γίνει για την επίδραση των νεότερων αντιεπιληπτικών αφού προηγούνται στοιχεία της φαρμακολογίας τους. Όσον αφορά την επίδραση στον οστικό μεταβολισμό, για την ληβετερακετάμη αναλύονται 6 μελέτες, για την οξκαρβαζεπίνη 10 μελέτες, για την λαμοτριγίνη 8 μελέτες, για την τοπιραμάτη 6 μελέτες, για την ζονισαμίδη 1 μελέτη, για την γκαμπαπεντίνη 3 μελέτες, για την βιγκαμπατρίνη 2 μελέτες και για την λακοσαμίδη 1 μελέτη.

3. Οστικός μεταβολισμός

Ο ανθρώπινος σκελετός αποτελείται από το φλοιώδες και το δοκιδώδες οστόν και βρίσκεται σε μια συνεχή δυναμική διαδικασία ανασχηματισμού, η οποία ονομάζεται οστική ανακατασκευή. Η διαδικασία αυτή είναι το αποτέλεσμα της συνεργασίας των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών υπό την επίβλεψη των οστεοκυττάρων, που ενορχηστρώνουν την οστική ανανέωση ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες του οστίτη ιστού.

Οι οστεοκλάστες, τα κύτταρα που επιτελούν την οστική απορρόφηση, είναι μεγάλα πολυπύρνα κύτταρα που προέρχονται από τα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα της μονοκυτταρικής σειράς. Η διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε ενεργούς οστεοκλάστες ρυθμίζεται θετικά από παράγοντες όπως ο συνδέτης του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κΒ (RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) και ο αυξητικός παράγοντας των μακροφάγων (M-CSF, macrophage colony-stimulating factor) και αρνητικά από την οστεοπροτεγερίνη (OPG) [16]. Οι ώριμοι οστεοκλάστες φέρουν μια πτυχωτή μεμβράνη, η οποία αφού έρθει σε επαφή με τον οστίτη ιστό σχηματίζει την ζώνη συγκόλλησης. Εκεί συντελείται η οστική απορρόφηση με την βοήθεια λιπιδωσυσματικών ενζύμων, όπως η όξινη φωσφατάση (TRAP, Tartrate-resistant acid phosphatase) και η καθεψίνη K [17]. Οι οστεοκλάστες απορροφούν οστόν μέσω της οξινολύσης και πρωτεόλυσης της οστικής θεμελίου

ουσίας και των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη [18]. Κατά την διάρκεια της απορρόφησης, σήματα που εκκρίνονται από τους οστεοκλάστες, τα οστεοκύτταρα ή την ίδια την θεμέλια ουσία που απορροφάται, προσελκύουν τους οστεοβλάστες, επάγοντας την σύζευξη της οστικής απορρόφησης με την οστική παραγωγή.

Οι οστεοβλάστες είναι τελικής διαφοροποίησης οστεοπαραγωγικά κύτταρα του οστίτη ιστού που προέρχονται από τα πολυδύναμα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Η διαφοροποίηση των τελευταίων σε οστεοβλάστες ρυθμίζεται από μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο Runx2 (Runt-related transcription factor 2) και ο Osterix (μεταγραφικός παράγοντας Sp7) [19]. Οι οστεοβλάστες, αφού ολοκληρώσουν την παραγωγή και επιμετάλλωση νέου οστίτη ιστού, μπορούν να καταλήξουν σε 1) απόπτωση, 2) μετατροπή σε επενδυματικά κύτταρα ή 3) περαιτέρω διαφοροποίηση και μετασχηματισμό σε οστεοκύτταρα που παγιδεύονται στο εσωτερικό της θεμελίου ουσίας..

Τα οστεοκύτταρα βρίσκονται θαμμένα μέσα στο βοθριοσωληνώδες οστικό δίκτυο, που καλύπτει όλη την έκταση του οστίτη ιστού. Εντός των βοθρίων βρίσκονται τα κυτταρικά τους σώματα, από τα οποία εκφύονται μακρές και λεπτές κυτταροπλασματικές προσεκβολές. Αυτές οι προσεκβολές συνδέουν τα οστεοκύτταρα με γειτονικά οστεοκύτταρα, οστεοβλάστες, επενδυματικά κύτταρα στην οστική επιφάνεια και κυτταρικά στοιχεία του μυελού των οστών. Τα οστεοκύτταρα έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής από τους οστεοβλάστες και οστεοκλάστες, ενώ η κύρια λειτουργία τους είναι η αντίληψη των μηχανικών ερεθισμάτων του εξωτερικού περιβάλλοντος, η επεξεργασία τους και η μετατροπή τους σε βιοχημικά σήματα [20].

Η οστική ανακατασκευή ρυθμίζεται από γενετικούς και ορμονικούς παράγοντες. Στους πρώτους περιλαμβάνονται το γονίδιο του υποδοχέα της βιταμίνης D, το γονίδιο του κολληγόνου τύπου ΙΑ1, το γονίδιο του μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα β (TGF-β, Transforming growth factor beta) και το γονίδιο του υποδοχέα των οιστρογόνων. Στους ορμονικούς παράγοντες ανήκουν η παραθορμόνη, η καλσιτονίνη, η βιταμίνη D και τα οιστρογόνα [18]. Κατά την διάρκεια της οστικής εναλλαγής συντίθενται πολλές πρωτεΐνες και απελευθερώνονται στοιχεία αποδόμησης του κολληγόνου στην κυκλοφορία, που μπορούν να προσδιοριστούν στον ορό του αίματος. Στους δείκτες οστικής παραγωγής, που συνδέονται με την οστεοβλαστική δραστηριότητα, ανήκουν η αλκαλική φωσφατάση (ALP), η οστεοκαλσίνη (OC), το αμινοτελικό και καρβοξυτελικό προπεπτιδίο του προκολληγόνου τύπου Ι (PINP και PICP αντίστοιχα). Οι δείκτες οστικής απορρόφησης σχετίζονται με την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Σε αυτούς ανήκουν το ασβέστιο ούρων, η ανθεκτική στο άλκαλι του τρυγικού οξέος όξινη φωσφατάση (TRAP), η πυριδινολίνη (PYD) και η δεοξυπυριδινολίνη ούρων, τα διασταυρούμενα τελιοπεπτιδία ούρων του κολληγόνου τύπου Ι (ICTP),

το καρβοξυτελικό και αμινοτελικό διασταυρούμενο τελοπεπτιδίο του κολληγόνου τύπου I (CTX και NTX αντίστοιχα) [21].

4. Νεότερα αντιεπιληπτικά και οστικούς μεταβολισμός

4.1. Λεβετιρακετάμνη

4.1.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η λεβετιρακετάμνη- $C_8H_{14}N_2O_2$ (LEV), το α-αιθυλ ανάλογο της πιρακετάμνης, ανακαλύφθηκε κατά την προσπάθεια εύρεσης αποτελεσματικών αντιεπιληπτικών φαρμάκων σε ποντίκια με αντανakηλαστική επιληψία σε ακουστικά ερεθίσματα [22]. Η LEV μεταβολίζεται κυρίως μέσω της υδρόλυσης των εστερασών τύπου B στο ήπαρ και το αίμα και αποβάλλεται με τα ούρα. Δεν επάγει τα ηπατικά ένζυμα και οι μεταβολίτες της είναι ανενεργοί [23, 24]. Είναι γενικά ασφαλείς φάρμακο με συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες την υπνηλία, ζάλη, ληιμώξεις, και ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως κατάθλιψη και ευερεθιστότητα. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να γίνεται τροποποίηση της δοσολογίας, καθώς η κάθαρση της λεβετιρακετάμνης είναι ανάλογη με την κάθαρση της κρεατινίνης [25]. Έχουν προταθεί πολλοί μηχανισμοί δράσης για την αντιεπιληπτική δράση της LEV μεταξύ των οποίων η καταστολή της διευκολυνόμενης ροής ιόντων από τους υποδοχείς GABA και γλυκίνης, η τροποποίηση της λειτουργίας της πρωτεΐνης των συναπτικών κυστιδίων SV2A (Synaptic vesicle glycoprotein 2A), που σχετίζεται με την εξωκυττάρωση των νευροδιαβιβαστών και η αναστολή των τασεοεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου τύπου-N [26-29]. Ένας άλλος μηχανισμός, που ενδεχομένως σχετίζεται με την αντιεπιληπτική δράση της LEV, είναι η τροποποίηση των υποδοχέων AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) [30]. Έχει ένδειξη ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση των εστιακών κρίσεων με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση και ως συμπληρωματική θεραπεία των μυοκλονιών και των τονικοκλονικών κρίσεων στην ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία [31]. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει μελέτες που τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητά της ως μονοθεραπεία στην ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία και κυρίως στην νεανική μυοκλονική επιληψία [32].

4.1.2. Επίδραση της Λεβετιρακετάμνης στον οστικό μεταβολισμό

α) Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Σύμφωνα με τους Nissen-Meyer και συν., η LEV δεν μειώνει την οστική μάζα και την οστική πυκνότητα σε θηλυκά ποντίκια. Σε χαμηλές δόσεις όμως η LEV συσχετίστηκε με μειωμένη εμβιομηχανική ισχύ στον αυχένα του μηριαίου και σημαντικά μειωμένα επίπεδα της οστεοκαλσίνης ορού, ενώ δεν επηρέασε

τα επίπεδα του CTX και του ασβεστίου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε χαμηλές δόσεις η LEV επηρέασε τον οστικό σχηματισμό ενώ σε υψηλές δόσεις δεν είχε καμία επίδραση [33]. Αντίθετα, οι Fekete και συν. μελέτησαν την επίδραση της LEV σε ποντίκια με ορχιδεκτομή, και κατέληξαν ότι προκαλεί σημαντική απώλεια της οστικής πυκνότητας (BMD, bone mineral density) και της οστικής περιεκτικότητας σε ανόργανα άλατα (BMC, bone mineral content) στην περιοχή των μηριαίων, μείωση της οστεοπροτεγερίνης και αύξηση του CTX-I, χωρίς επίδραση στα εμβιομηχανικά χαρακτηριστικά του οστίτη ιστού [34].

β) Κλινικές μελέτες

Σε μία μελέτη με παιδιά που ελάμβαναν αντιεπιληπτική θεραπεία για τουλάχιστον 2 χρόνια με το ίδιο φάρμακο (βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη, ή λεβετιρακετάμνη) δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό και την οστική πυκνότητα [35]. Παρομοίως, οι Κοο και συν. μελετώντας την επίδραση της LEV σε ενήλικες για ένα χρόνο έδειξαν ότι δεν προκαλεί στατιστικά σημαντικές αλλαγές στους οστικούς δείκτες, τον μεταβολισμό του ασβεστίου και την οστική πυκνότητα. Παρατήρησαν μικρή αύξηση του T-score στην οσφύ που δεν μπορούσε να εξηγηθεί από τους αμετάβλητους οστικούς δείκτες [36]. Επίσης, σύμφωνα με τους Aksoy και συν. η LEV δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα του ολικού ασβεστίου και της 25-υδροξυβιταμίνης D (25(OH)D) στον ορό, παρά μόνο μικρή μείωση του ιονισμένου ασβεστίου η οποία ήταν δόσοεξαρτώμενη [37]. Αντίθετα, οι Hakami και συν. έδειξαν ότι η LEV προκαλεί μείωση της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, τον πήχη και τον αυχένα του μηριαίου. Επίσης, μείωσε τα επίπεδα του βCTX, που υποδεικνύει μειωμένη οστική απορρόφηση. Σημείωσαν, όμως ότι οι ασθενείς υπό μονοθεραπεία με LEV, ελάμβαναν πριν την μελέτη άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο (καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ, ή φαινυτοΐνη) που δεν ρύθμιζε επαρκώς τις κρίσεις. Συνεπώς δεν μπορούσαν να αποκλείσουν ότι η οστική απώλεια οφειλόταν στην επίδραση της προηγούμενης θεραπείας στον οστικό μεταβολισμό [38].

4.2. Οξκαρβαζεπίνη

4.2.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η οξκαρβαζεπίνη- $C_{15}H_{12}N_2O_2$ (OXC) είναι ένα κετομόλογο παράγωγο της καρβαμαζεπίνης [39]. Χορηγούμενη από το στόμα, μεταβολίζεται γρήγορα στο ήπαρ και σχηματίζεται το μονοδροξυ-παράγωγο της-MHD, που είναι υδατοδιαλυτό και ενεργός μεταβολίτης της. Κατά τον σχηματισμό του MHD προκύπτουν δύο ισομερή (S+) και (R-) με αναλογία 80 και 20% αντίστοιχα με παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες. Επίσης κατά τον μεταβολισμό της OXC σχηματίζεται

και το διυδροξυ παράγωγο της (DHD). Οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται μέσω των ούρων [39, 40]. Επάγει την λειτουργία των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP3A5 [41], ενώ αναστέλλει το CYP2C19 [42]. Συχνές παρενέργειες είναι η ζάλη, η διπλωπία, η αταξία, ο έμετος και η υπονατριαιμία [43]. Η αντιεπιληπτική της δράσης σχετίζεται με την αναστολή των διαύλων νατρίου [44]. Χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με εστιακές κρίσεις με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση [45].

4.2.2. Επίδρασης της οξκαρβαζεπίνης στον οστικό μεταβολισμό

α) Κλινικές μελέτες σε παιδιά

Σε μια κλινική μελέτη σε παιδιά που ελάμβαναν οξκαρβαζεπίνη για τουλάχιστον ένα έτος, βρέθηκε ότι δεν επηρεάστηκε η ανάπτυξη του σκελετού καθώς και τα επίπεδα του οσλικού και ιονισμένου ασβεστίου στον ορό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, στην ίδια έρευνα μελετήθηκε *in vitro* η επίδραση της οξκαρβαζεπίνης σε χονδροκύτταρα ποντικών και παρατηρήθηκε ότι ο ρυθμός του πολλαπλασιασμού τους δεν μεταβλήθηκε [46]. Οι Chien-Ming και συν., ωστόσο, που μελέτησαν την επίδραση της OXC στον ρυθμό της ανάπτυξης των παιδιών, κατέληξαν σε αντίθετα συμπεράσματα. Μετά από θεραπεία ενός έτους έδειξαν ότι η OXC μείωσε τα επίπεδα του δείκτη οστικής απορρόφησης TRAP και αύξησε τον δείκτη οστικής σχηματισμού bALP (bone alkaline phosphatase). Επίσης, παρατηρήθηκε μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και σημαντική θετική συσχέτιση του ρυθμού ανάπτυξης με την δραστηριότητα του TRAP [47].

Οι Babayigit και συν. έδειξαν ότι σε παιδιά υπό μονοθεραπεία με OXC για τουλάχιστον ένα έτος αυξήθηκαν τα επίπεδα της bALP χωρίς να μεταβληθούν τα επίπεδα της 25(OH)D, της παραθορμόνης (PTH), του ασβεστίου και του φωσφόρου. Επίσης, παρατήρησαν μείωση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης [48]. Οι Cansu και συν. μελέτησαν την επίδραση της OXC στον οστικό μεταβολισμό παιδιών με φυσιολογική οστική πυκνότητα πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από 18 μήνες. Κατέληξαν ότι παρόλο που η OXC προκάλεσε μείωση της 25(OH)D και αύξηση της οστεοκαλσίνης, η οστική πυκνότητα δεν επηρεάστηκε [49].

β) Κλινικές μελέτες σε ενήλικες

Ερευνώντας τις πρώιμες αλληλαγές του οστικού μεταβολισμού υπό μονοθεραπεία OXC, οι Bauer και συν. παρατήρησαν αύξηση της OPG, της οστεοκαλσίνης και του ασβεστίου δύο βδομάδες μετά την έναρξη της χορήγησής της. Κατά τη διάρκεια θεραπείας 3 μηνών σημειώθηκε επίσης σημαντική αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης [50]. Μετά από θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες, οι Aksoy και συν. έδειξαν ότι

η μονοθεραπεία OXC μείωσε τα επίπεδα του οσλικού και του ιονισμένου ασβεστίου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά παρέμειναν σε φυσιολογικά επίπεδα. Επιπρόσθετα, μείωσε τα επίπεδα της 25(OH)D [37]. Οι Mintzer και συν., μελετώντας ασθενείς που λάμβαναν OXC για τουλάχιστον 2 μήνες, παρατήρησαν σημαντική μείωση στα επίπεδα της 25(OH)D, καθώς και αυξητική τάση στα επίπεδα της PTH, της bALP και της OC που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι μεταβολές στους δείκτες του οστικού μεταβολισμού ήταν παρόμοιες με αυτές της καρβαμαζεπίνης [51]. Οι Babacan και συν. παρατήρησαν στατιστικά σημαντική αύξηση της παραθορμόνης με συνοδό αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και του φωσφόρου. Τα επίπεδα της 25 OH)D ήταν φυσιολογικά και αυτό αποδόθηκε στον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που ενδεχομένως προκαλεί η OXC. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της καλσιτονίνης που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη οστική εναλλαγή και αύξηση της οστικής επαναρρόφησης [52].

Οι Cetinkaya και συν. έδειξαν ότι η θεραπεία με OXC για ένα έτος δεν επηρέασε τον οστικό μεταβολισμό (Ca, P, ALP, 1,25-διυδροξυβιταμίνη D) και την οστική πυκνότητα [53]. Μπορεί να μην σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές κατά την διάρκεια του έτους, που διεξήχθη η μελέτη, αλλά οι ασθενείς αυτοί λάμβαναν ήδη OXC πριν την έναρξη της έρευνας και εξ αρχής είχαν αυξημένη ALP και μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης D3 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σε μια νεότερη μελέτη των Koo και συν. σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει παλιότερα αντιεπιληπτικά, η θεραπεία με OXC για τουλάχιστον 6 μήνες προκάλεσε μείωση του ασβεστίου και της bALP στον ορό [54].

4.3. Λαμοτριγίνη

4.3.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η λαμοτριγίνη-C₉H₇Cl₂N₅ (LTG) είναι μια συνθετική φαινολοτριαζίνη [55]. Απορροφάται γρήγορα μετά από στοματική χορήγηση και μεταβολίζεται μέσω της γλυκουρονίδωσης. Στα ούρα ανιχνεύονται κυρίως το N-2 και N-5 γλυκουρονίδιο της [56]. Η LTG δρα κυρίως στους προσυναπτικούς τασσο-εξαρτώμενους διαύλους νατρίου, σταθεροποιώντας τις μεμβράνες των νευρικών κυττάρων. Επίσης, μπλοκάρει τους L-,N- και P- διαύλους ασβεστίου [57]. Άλλοι μηχανισμοί που ενδεχομένως σχετίζονται με την αντιεπιληπτική δράση της LTG είναι η μείωση της έκκρισης του γλουταμικού και η αύξηση της έκκρισης του GABA [58]. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση [59]. Επίσης, αλληλεπιδρά με το βαλπροϊκό οξύ, καθώς όταν αυτό προστεθεί σε θεραπεία με LTG μειώνει την κάθαρσή της, με αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της [60]. Σε μία μελέτη των Anderson και συν. παρατηρήθηκε ότι, μετά από προσθήκη LTG σε μονοθεραπεία με βαλπροϊκό οξύ, μειώνονται τα

επίπεδα του βαλπροϊκού πιθανώς λόγω της επαγωγής της UDP-γλυκουρονιδίωσης [61]. Η LTG έχει ένδειξη στην θεραπεία των εστιακών κρίσεων με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση, των γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών, των αφαιρέσεων και του συνδρόμου Lennox-Gastaut [62-65]. Τέλος έχει ένδειξη ως θεραπεία συντήρησης της διπολικής διαταραχής [66].

4.3.2. Επίδρασης της λαμοτριγίνης στον οστικό μεταβολισμό

α) Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Οι Lee και συν. μελετώντας την επίδραση της LTG σε χονδροκύτταρα ποντικών συμπέραναν ότι δεν επιδρά στον πολλαπλασιασμό τους [46].

Έχουν γίνει δύο μελέτες από τους Simko και συν. για την επίδραση της LTG στον οστικό μεταβολισμό [67, 68]. Η πρώτη έγινε σε ποντίκια που είχαν υποστεί ορχιδεκτόμη και παρατηρήθηκε ότι όσα ήταν υπό αγωγή με LTG είχαν χαμηλότερο βάρος, μειωμένη οστική πυκνότητα και μειωμένη οστική αντοχή [68]. Στη δεύτερη μελέτη, σε φυσιολογικά αρσενικά ποντίκια τα ευρήματα ήταν αντίθετα και δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην οστική πυκνότητα, στην οστική αντοχή και τον οστικό μεταβολισμό παρά μόνο μια στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της σκληροστίνης (SCL), η οποία παράγεται από τα οστεοκύτταρα και αναστέλλει την δραστηριότητα των οστεοβλαστών, μέσω της αναστολής του ενδοκυττάριου σηματοδοτικού μονοπατιού Wnt, το οποίο σχετίζεται με ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Τα επίπεδα των δεικτών οστικού μεταβολισμού bALP, CTX, PINP, RANKL, OPG δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή. Απέδωσαν τα ευρήματα της πρώτης μελέτης στην έλλειψη των ορμονών του φύλου και στο ότι η LTG επάγει την ουριδινο-γλυκουρονική τρανσφεράση (UGT) που εμπλέκεται στον μεταβολισμό ενδογενών ουσιών, όπως των στεροειδών, των θυρεοειδικών ορμονών και των λιποδιαλυτών βιταμινών [67].

β) Κλινικές μελέτες

Οι Lee και συν. στο κλινικό-δεύτερο σκέλος της προαναφερθείσας έρευνας, μελέτησαν το πως επιδρά η LTG σε παιδιά στα οποία χορηγείται για τουλάχιστον ένα έτος και συμπέραναν ότι δεν επηρέασε τα επίπεδα του ασβεστίου και τη σωματική τους ανάπτυξη [46].

Οι Pack και συν. μελέτησαν, μεταξύ άλλων αντιεπιληπτικών, την επίδραση της LTG στο οστικό μεταβολισμό προεμμηνοπαυσιακών γυναικών και κατέληξαν στο ότι η LTG πιθανώς δεν επιδρά στην οστική εναλλαγή και την οστική πυκνότητα μετά από θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες [69] και μάλιστα δεν έχει μακροπρόθεσμη επίδραση στο σκελετό μετά από ένα χρόνο μονοθεραπείας [70]. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα των Seth και συν., καθώς η LTG δεν είχε επίδραση στην οστική πυκνότητα 13 παιδιών

υπό μονοθεραπεία LTG για τουλάχιστον 6 μήνες τα οποία δεν είχαν λάβει άλλη αντιεπιληπτική αγωγή στο παρελθόν [71].

Οι Kim και συν. μελετώντας την επίδραση της μονοθεραπείας με LTG στην οστική πυκνότητα ενήλικων ασθενών, που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, έδειξαν ότι η LTG δεν μείωσε την οστική πυκνότητα και τα επίπεδα της βιταμίνης 25(OH)D μετά από 6 μήνες αλλά αύξησε την οστεοκαλσίνη και σχεδόν διπλασίασε τα επίπεδα της PTH, σε αντιδιαστολή με τα ευρήματα της μελέτης των Pack και συν. [70]. Τα επίπεδα του ανόργανου φωσφόρου, του ιονισμένου και του ολικού ασβεστίου, της αλκαλικής φωσφατάσης και της δεοξυπυριδινολίνης στα ούρα παρέμειναν αμετάβλητα [72].

Οι Guo και συν. ανέλυσαν την επίδραση της LTG και του βαλπροϊκού οξέως (VPA) ή του συνδυασμού τους στην οστική μάζα και τη σκελετική ανάπτυξη παιδιών για τουλάχιστον δύο χρόνια. Τα παραπάνω φάρμακα ως μονοθεραπεία, καθώς και η συγχορήγηση τους συσχετίστηκαν με μειωμένη ολική οστική πυκνότητα, μικρότερο ανάστημα και μειωμένο οστικό σχηματισμό, λόγω της μειωμένης οστεοκαλσίνης. Τα ευρήματα αυτά ήταν πιο έκδηλα στα παιδιά με μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Οι παραπάνω μεταβολές, ωστόσο, αποδόθηκαν περισσότερο στη έλλειψη άσκησης και στην σοβαρότητα των κρίσεων παρά σε άμεση δράση των φαρμάκων στον οστικό μεταβολισμό [73].

4.4. Τοπιραμάνη

4.4.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η τοπιραμάνη-C₁₂H₂₁NO₈S (TPM) είναι παράγωγο του μονοσακχαρίτη d-φρουκτόζης [74]. Απορροφάται γρήγορα μετά από στοματική χορήγηση και το 85% αποβάλλεται με τα ούρα χωρίς να υποστεί κάποια μεταβολική διεργασία και το υπόλοιπο 15% υπόκειται σε υδρόλυση, υδροξυλίωση και γλυκουρονιδίωση. Η TPM αναστέλλει μερικώς το ισοένζυμο CYP2C19 [75]. Θεωρείται πως η αντιεπιληπτική της δράση οφείλεται στο ότι ενισχύει την δραστηριότητα των GABA υποδοχέων, αναστέλλει τους υποδοχείς γλουταμικού τύπου AMPA και τους τασσο-εξαρτώμενους υποδοχείς ασβεστίου τύπου-L και νατρίου. Επιπρόσθετα, είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης [76, 77]. Συχνές παρενέργειες είναι η απώλεια βάρους, οι παραισθησίες και οι γνωστικές διαταραχές, όπως οι διαταραχές μνήμης και λόγου. Επίσης, σπάνια μπορεί να προκαλέσει νεφρολιθίαση. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς άνω των 6 ετών ως μονοθεραπεία στις πρωτοπαθώς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις και στις εστιακές κρίσεις με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση. Επίσης, έχει ένδειξη ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς άνω των 2 ετών με σύνδρομο Lennox Gastaut, εστιακές κρίσεις με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση και πρωτοπαθώς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις. Τέλος, χορηγείται ως προφυλακτική θεραπεία των ημικρανιών [77].

4.4.2. Επίδραση της Τοπιραμάτης στον οστικό μεταβολισμό

α) Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Οι Simko και συν. μελέτησαν, παράλληλα με την LTG, την επίδραση της TPM σε ποντίκια που είχαν υποστεί ορχιδεκτόμη και κατέληξαν ότι μειώνει το συνολικό βάρος, την οστική πυκνότητα, την οστική μάζα και την οστική αντοχή. Δεν διεξήχθη μελέτη για την επίδραση της TPM στον οστικό μεταβολισμό φυσιολογικών ποντικών, όπως έγινε για την LTG [68]. Σε μια άλλη μελέτη σε έμβρυα ποντικών 20 ημερών, οι Fadel και συν. ανέλυσαν την επίδραση της TPM, μετά από χορήγηση δύο θεραπευτικών δόσεων στις μητέρες, στην οστεοποίηση των πλευρών και των σπονδύλων. Κατέληξαν στον συμπέρασμα ότι η TPM καθυστέρησε την ανάπτυξη των εμβρύων, αφού παρατήρησαν ατελή οστεοποίηση στα σώματα των σπονδύλων και των πλευρικών τόξων, με συνοδό μείωση του βάρους των εμβρύων [78].

Οι Lee και συν. παρατήρησαν ότι η TPM, όπως η OXC και η LTG, δεν επέδρασε στον ποληλαπλάσιασμό των χονδροκυττάρων των ποντικών. Επίσης, στο κλινικό-δεύτερο σκέλος της ίδιας μελέτης, συμπέραναν ότι η TPM δεν επηρέασε τα επίπεδα του ιονισμένου και του ολικού ασβεστίου στο αίμα, καθώς και το ανάστημα των παιδιών [46].

β) Κλινικές μελέτες

Οι Heo και συν. συμπέραναν έπειτα από έρευνα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ότι η μονοθεραπεία με TPM για τουλάχιστον 1 έτος δεν επηρέασε την οστική πυκνότητα και τα επίπεδα των 25(OH)D και 1,25 διυδροξυβιταμίνης D3. Αντίθετα, μείωσε τα επίπεδα του ασβεστίου, της παραθορμόνης και των διπτανθρακικών ενώ αύξησε τα επίπεδα της bALP και της OC. Η TPM αύξησε τον ρυθμό οστικής εναλλαγής και προκάλεσε συνοδό μεταβολική οξέωση και υπασβεστιαμία, που σχετίζονται με την μείωση της παραθορμόνης, ενώ δεν επέδρασε στον μεταβολισμό της βιταμίνης D και την οστική πυκνότητα.

Η επίδραση της TPM στους υποδοχείς ασβεστίου, που βρίσκονται στους παραθυροειδείς αδένες, σχετίζεται με αναστολή της φωσφορυλίωσής τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης της παραθορμόνης από τα παραθυροειδικά κύτταρα. Επίσης, η υπασβεστιαμία θα μπορούσε να αποδοθεί ως ένα βαθμό στο ότι η TPM είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης και παρεμβαίνει στην οστική απορρόφηση, που επάγεται από την PTH. Επιπρόσθετα, η προκαλούμενη μεταβολική οξείδωση μπορεί να επιτείνει την προκαλούμενη υπασβεστιαμία από τα ελαττωμένα επίπεδα της PTH [79].

Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, οι Vestergaard και συν. παρατήρησαν ότι η TPM δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση των οστικών καταγμάτων. Το δείγμα τους όμως ήταν μικρό με αποτέλεσμα την

μικρή στατιστική ισχύ του αποτελέσματος [80].

Τέλος, σε μια μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε ότι η TPM, ενδεχομένως σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οστικού κατάγματος κατά 40% [5]. Οι ερευνητές επισήμαναν ότι το δείγμα των ασθενών σε θεραπεία τοπιραμάτης ήταν μικρό ώστε να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα.

4.5. Ζονισαμίδη

4.5.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η Ζονισαμίδη- $C_8H_8N_2O_3S$ (ZNM) είναι ένα σουλφοναμιδικό παράγωγο με ποληλαπλούς μηχανισμούς δράσης. Η αντιεπιληπτική της δραστηριότητα σχετίζεται με τον αποκλεισμό της επαναλαμβανόμενης πυροδότησης των τασσο-εξαρτώμενων διαύλων νατρίου και των τασσο-εξαρτώμενων τύπου T διαύλων ασβεστίου. Υπόκειται σε ακετυλίωση από το ισσένζυμο CYP3A4 και σχηματίζεται η N-ακετυλ ζονισαμίδη, η οποία στη συνέχεια ανάγεται και παράγεται ο φαινολικός δακτύλιος, SMAP (2-sulfamoylacetyl phenol). Δεν αυτοεπάγει τον μεταβολισμό της και δεν επάγει τα ηπατικά ένζυμα. Αποβάλλεται κυρίως με τα ούρα [81]. Αναφερόμενες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ζάλη, η κεφαλαλγία, η υπνηλία, η μειωμένη όρεξη, η απώλεια βάρους. Επίσης, σχετίζεται με γνωστικές διαταραχές και συγκεκριμένα με διαταραχές της εργαζόμενης μνήμης [82], καθώς και με ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συμπεριφορικές διαταραχές, ψύχωση και κατάθλιψη [83, 84]. Χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία σε ενήλικες με πρωτοεμφανιζόμενη εστιακή επιληψία και ως συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες και παιδιά άνω των 6 ετών με εστιακές κρίσεις με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση [85].

4.5.2. Επίδραση της Ζονισαμίδης στον οστικό μεταβολισμό

α) Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Ο αριθμός των μελετών που έχουν γίνει είναι περιορισμένος και αφορά μόνο την επίδρασή της στο οστικό μεταβολισμό αρσενικών ποντικών. Οι Takahashi και συν. συμπέραναν ότι μπορεί να προκαλέσει οστεοπενία, καθώς μείωσε την οστική πυκνότητα στην διάφυση και κυρίως στην μετάφυση των οστών. Επίσης, δεν επηρέασε τα επίπεδα του ασβεστίου και της οστεοκαλσίνης στον ορό. Όταν όμως χορηγήθηκε ZNM με αλφακαλσιδόλη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην οστική πυκνότητα με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, η OC ήταν αυξημένη σε σχέση με τα ποντίκια που έπαιρναν μόνο ζονισαμίδη. Συμπέραναν ότι η συγχορήγηση αλφακαλσιδόλης μπορεί να αναστρέψει την οστική απώλεια που προκαλεί η ζονισαμίδη [86].

4.6. Γκαμπαπεντίνη

4.6.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η γκαμπαπεντίνη- $C_9H_{17}NO_2$ (GBP) σχετίζεται δομικά

με το GABA, αλλά δεν προσδέεται στους υποδοχείς αυτού στο κεντρικό νευρικό σύστημα [87]. Παρεμβαίνει στην λειτουργία των τασεο-εξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου που έχουν την υπομονάδα α2δ [88], και μειώνει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη και η νοραδρεναλίνη [87]. Δεν μεταβολίζεται και δεν αλληλεπιδρά με τα ηπατικά ένζυμα. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπνηλία, η ζάλη, η αταξία, η κόπωση και η σεξουαλική δυσλειτουργία. Χρησιμοποιείται για την θεραπεία των εστιακών κρίσεων με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση και του νευροπαθητικού πόνου [87].

4.6.2. Επίδρασης της Γκαμπαπεντίνης στον οστικό μεταβολισμό

α) Κλινικές μελέτες

Οι Andress και συν. μελέτησαν την επίδραση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, μεταξύ άλλων και της GBP, στην οστική πυκνότητα σε 81 άρρενες 25-54 ετών και κατέληξαν ότι προκαλεί οστική απώλεια στο ισχίο. Οι 12 από αυτούς ήταν υπό θεραπεία με γκαμπαπεντίνης, αλλά σε συνδυασμό και με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα [89].

Επίσης, οι Jette και συν. παρατήρησαν ότι η GBP αύξησε τον κίνδυνο αυτόματου κατάγματος στις πηλοκαρπικές αρθρώσεις, στα ισχία και τους σπονδύλους σε ασθενείς άνω των 50 ετών [90].

Οι Ensrud και συν. ερεύνουν την συσχέτιση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων με τον ρυθμό οστικής απώλειας σε ασθενείς άνω των 65 ετών, μετρώντας την οστική πυκνότητα δύο φορές με χρονική διαφορά 4.6 έτη. Συμπεράναν ότι η GBP σχετίζεται με αυξημένο ρυθμό οστική απώλειας στο ισχίο [91].

4.7. Βιγκαπατρίνη

4.7.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η βιγκαπατρίνη- $C_6H_{11}NO_2$ (VGB) είναι μη αναστρέψιμος αναστολέας της GABA-τρανσαμινάσης και ανταγωνίζεται την αποδόμηση του GABA στις συνάψεις. Αποβάλλεται κυρίως με τα ούρα χωρίς να έχει υποστεί μεταβολισμό. Δεν επηρεάζει τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 [92]. Η VGB χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία στους βρεφικούς σπασμούς και ως συμπληρωματική θεραπεία των φαρμακοανθεκτικών εστιακών κρίσεων με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση σε ασθενείς που το αναμενόμενο όφελος θα είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο μη αναστρέψιμης απώλειας των οπτικών πεδίων [93].

4.7.2. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Σε μια μελέτη σε αρσενικά ποντίκια ηλικίας 4 βδομάδων, η VGB προκάλεσε, μετά από χορήγηση 28 ημερών, μείωση του βάρους, μείωση της οστικής ανάπτυξης και μείωση της οστικής πυκνότητας. Επίσης,

επηρεάσε αρνητικά τα ιστομορφομετρικά χαρακτηριστικά του σπογγώδους οστού. Παρατήρησαν ότι δεν επηρεάσε την οστική απορρόφηση και την οστική επιμετάλλωση. Επισήμαναν όμως, ότι μπορεί να έχει λιγότερο σημαντική δράση στο σκελετικό σύστημα του ανθρώπου με βάση την διαφορετική επίδραση που έχει στην μάζα σώματος του ανθρώπου από ότι σε εκείνη των ποντικών [94].

β) Κλινικές μελέτες

Όσον αφορά την επίδραση της σε ενήλικες ασθενείς, οι Stephen και συν. δεν μπόρεσαν να εξαγάγουν ασφαλές συμπέρασμα καθώς το δείγμα των ασθενών υπό θεραπεία με VGB ήταν μικρό [95]. Η χρήση της έχει περιοριστεί στους βρεφικούς σπασμούς λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως της μη αναστρέψιμης απώλειας οπτικών πεδίων και αυτός είναι ένας λόγος που δεν έχει μελετηθεί εκτενέστερα όσον αφορά τον οστικό μεταβολισμό.

4.8. Λακοσαμίδη

4.8.1. Στοιχεία φαρμακολογίας

Η λακοσαμίδη- $C_{13}H_{18}N_2O_3$ (LCM) είναι ένα τροποποιημένο αμινοξύ. Απορροφάται γρήγορα από το πεπτικό σύστημα. Μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 CYP2C19, υπόκειται σε απομεθυλίωση και αποβάλλεται από τα ούρα. Δεν αλληλεπιδρά με τα ισοένζυμα του P450. Ενισχύει την βραδεία απενεργοποίηση των τασεο-εξαρτώμενων διαύλων νατρίου [96]. Επίσης, σύμφωνα με πειραματικές μελέτες, η λακοσαμίδη συνδέεται με την πρωτεΐνη CRMP2 (collapsin response mediator protein 2) και πιθανώς επάγει τις νευροπροστατευτικές ιδιότητές της. Η CRMP2 συμμετέχει στη ρύθμιση της ενδοκυττάρωσης, της απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών και στη λειτουργία των διαύλων ασβεστίου [97]. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται η ζάλη, αταξία, έμετος, διπλωπία, ίλιγγος και παράταση του διαστήματος PR στο ηλεκτροκαρδιογράφημα [98, 99]. Χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματική θεραπεία της εστιακής επιληψίας [98, 100].

4.8.2. Επίδραση της Λακοσαμίδης στον οστικό μεταβολισμό

α) Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα

Η επίδραση της LCM στον οστικό μεταβολισμό έχει μελετηθεί προς το παρόν σε στείρα αρσενικά ποντίκια. Οι Simko και συν. παρατήρησαν ότι η LCM μείωσε την οστική πυκνότητα στα ισχία, αλλά όχι στους οσφυϊκούς σπονδύλους, υποδεικνύοντας ότι επηρεάζει το φιλοϊώδες οστό, τα εμβιομηχανικά χαρακτηριστικά του οποίου όμως δεν μεταβλήθηκαν. Επίσης, μειώθηκαν τα επίπεδα του PINP. Η παρατηρούμενη ελάττωση της οστικής πυκνότητας στα ισχία, πιθανώς οφειλόταν σε

Πίνακας 1. Επιδράσεις των νεότερων αντιεπιληπτικών στον οστικό μεταβολισμό

	BMD	Ca	P	25(OH)D	1,25 D3	PTH	Bone formation markers				Bone resorption markers				OPG	Calci-tonin	SCL	
							bALP	ALP	OC	PINP	CTX	TRAP	NTX	PYD				
AED																		
LEV	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓ ^b				↓ ^a			
OXC	↓ ^b	↔	↑ ^b	↓ ^b		↑ ^b	↑ ^b	↑	↑			↓	↔		↑		↓ ^b	
LTG	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^b	↔		↑ ^b				↔					↓ ^a
TPM	↔ (↑ fracture risk)	↓		↔	↔	↓	↑		↑		↔							
GBP	↓																	
ZNM ^a	↓	↔		↔		↔		↓	↔			↔		↑				
VGB ^a	↓																	
LCM ^a	↓						↔			↓	↔				↔			

BMD: οστική πυκνότητα, PTH: παραθορμόνη, bALP: οστική αλκαλική φωσφατάση, ALP: αλκαλική φωσφατάση, OC: οστεοκαλσίνη, PINP: αμινοτελικό προπεπτιδίο του προκολλογόνου τύπου I, CTX: καρβοξυτελικό διασταυρούμενο τελιοπεπτιδίο του κολλογόνου τύπου I, TRAP: ανθεκτική στο άλκαλι του τρυγικού οξέος όξινη φωσφατάση, NTX: αμινοτελικό διασταυρούμενο τελιοπεπτιδίο του κολλογόνου τύπου I, PYD: πυριдиноλίνη ούρων, OPG: οστεοπροτεγερίνη, SCL: σκληροστίνη.

^a: τα αποτελέσματα αφορούν μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματικά μοντέλα.

^b: για την παράμετρο αυτή σε ορισμένες μελέτες δεν έχει παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική μεταβολή, ενώ σε άλλες έχει παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική αύξηση ή μείωση, η οποία σημειώνεται στον πίνακα.

↑: σημαντική αύξηση.

↓: σημαντική μείωση.

↔: καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή.

ελαττωμένη κινητική δραστηριότητα, που προκαλεί η χορήγηση της LCM [101].

4.9. Άλλα νεότερα αντιεπιληπτικά

Προς το παρόν δεν έχουν διεξαχθεί πειραματικές και κλινικές μελέτες σχετικά με την επίδραση των αντιεπιληπτικών τρίτης γενιάς, όπως η ρουφιναμίδη, η ρετιγκαμπίνη, η περαμπανέλη, η εσλικαρβαζεπίνη και η μπριβαρακετάμη, στον οστικό μεταβολισμό.

5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά φαίνεται ότι η ληβετιρακετάμη δεν επιδρά στον οστικό μεταβολισμό, καθώς δεν επηρεάζει τον μεταβολισμό του ασβεστίου, της βιταμίνης D και την οστική εναλλαγή (bone turnover). Η οξκαρβαζεπίνη, παρ' όλο που δεν υπάρχει ομοφωνία στα αποτελέσματα των μελετών, φαίνεται ότι επηρεάζει τους δείκτες της οστικής εναλλαγής, τα επίπεδα της βιταμίνης D και της PTH (δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός), με τελικό αποτέλεσμα την μείωση της οστικής πυκνότητας. Η λαμοτριγίνη, δεν επιδρά στον οστικό μεταβολισμό και δεν επηρεάζει την οστική πυκνότητα. Η τοπιραμάτη έχει συσχετιστεί με αύξηση της οστικής εναλλαγής, καθώς αυξάνει τους δείκτες οστικού σχηματισμού, αλλά δεν επιδρά στον μεταβο-

λισμό της βιταμίνης D. Έχει παρατηρηθεί όμως, ότι η τοπιραμάτη αυξάνει τον καταγματικό κίνδυνο, χωρίς να επηρεάζει την οστική πυκνότητα. Όσον αφορά την γκαμπαπεντίνη, έχει συσχετιστεί με αύξηση του καταγματικού κινδύνου καθώς και του ρυθμού της οστικής απώλειας.

Σχετικά με τα υπόλοιπα νεότερα AEDs, η λιακοσαμίδη και η ζονισαμίδη επηρεάζουν την οστική πυκνότητα σε in vivo μελέτες σε πειραματικά μοντέλα, αλλά προς το παρόν δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για την επίδρασή τους στον οστικό μεταβολισμό. Η χρήση της βιγκαμπατρίνης στην κλινική πράξη έχει περιοριστεί μόνο στους βρεφικούς σπασμούς και για βραχυπρόθεσμη χορήγηση, διότι προκαλεί μη αναστρέψιμη απώλεια των οπτικών πεδίων. Συνεπώς, δεν έχει εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για την επίδρασή της στον οστικό μεταβολισμό του ανθρώπου. Σε πειραματικά μοντέλα έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την οστική πυκνότητα και επηρεάζει αρνητικά τα ιστομορφομετρικά χαρακτηριστικά του σπογγώδους οστού.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά οι επιδράσεις των νεότερων αντιεπιληπτικών στην οστική πυκνότητα και στον οστικό μεταβολισμό (Πίνακας 1).

Η χρήση των αποτελεσμάτων των πειραματικών μοντέλων για εξαγωγή συμπερασμάτων σε κλινικό επίπεδο πρέπει να γίνεται με προσοχή, διότι υπάρ-

χουν διαφορές μεταξύ του οστικού μεταβολισμού του ανθρώπου και των ποντικών και συγκεκριμένα στην οστική ανακατασκευή [102]. Σχετικά με την διεξαγωγή κλινικών μελετών, το σημαντικότερο εμπόδιο είναι ότι αρκετά από αυτά μέχρι πρόσφατα δεν είχαν ένδειξη για μονοθεραπεία. Συνεπώς, είναι απαραίτητες κλινικές μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και μακροχρόνια παρακολούθηση, προκειμένου να έχουμε ασφαλή συμπεράσματα αναφορικά με τις ανεπιθύμητες επιδράσεις των νεότερων αντιεπιληπτικών φαρμάκων στον οστικό μεταβολισμό παιδιών και ενηλίκων.

Η αντιεπιληπτική θεραπεία έχει ως στόχο εκτός από τον έλεγχο των κρίσεων και την διασφάλιση της καλύτερης ποιότητας ζωής των ασθενών. Η επιλογή του κατάλληλου αντιεπιληπτικού φαρμάκου, πρέπει να γίνεται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για το επιληπτικό σύνδρομο του ασθενούς σε συνδυασμό με την ηλικιακή ομάδα, το φύλο και την επίδρασή του στον οστικό μεταβολισμό. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα, πριν την έναρξη και κατά την διάρκεια της θεραπείας, προτείνεται η παρακολούθηση των εργαστηριακών παραμέτρων του οστικού μεταβολισμού σε συνδυασμό με τη μελέτη της οστικής πυκνότητας με την μέθοδο της διπλής φωτονιακής απορρόφησης (DEXA), διότι σε πολλή από τα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν είναι ακόμη γνωστή η επίδραση τους στα οστά, προκειμένου να χορηγηθούν συμπληρωματικά ασβέστιο και βιταμίνη D₃, αν διαπιστωθεί αρνητική επίδραση τους στον οστικό μεταβολισμό.

Βιβλιογραφία

- Arora, E., Singh, H., Gupta, Y.K., *Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, and prevention strategies*. J Family Med Prim Care, 2016. 5(2): p. 248-253.
- Hahn, T.J., Birge, S.J., Scharp, C.R., Avioli, L.V., *Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism*. J Clin Invest, 1972. 51(4): p. 741-8.
- Hunter, J., Maxwell, J.D., Stewart, D.A., Parsons, V., Williams, R., *Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants*. Br Med J, 1971. 4(5781): p. 202-4.
- Zhang, Y., Zheng, Y.X., Zhu, J.M., Zhang, J.M., Zheng, Z., *Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis*. J Zhejiang Univ Sci B, 2015. 16(7): p. 611-21.
- Shen, C., Chen, F., Zhang, Y., Guo, Y., Ding, M., *Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis*. Bone, 2014. 64: p. 246-53.
- Vestergaard, P., *Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis*. Acta Neurol Scand, 2005. 112(5): p. 277-86.
- Chong, D.J., Lerman, A.M., *Practice Update: Review of Anticonvulsant Therapy*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016. 16(4): p. 39.
- Pack, A.M., *Brivaracetam, a Novel Antiepileptic Drug: Is it Effective and Safe? Results from One Phase III Randomized Trial*. Epilepsy Curr, 2014. 14(4): p. 196-8.
- Lin, C.M., Fan, H.C., Chao, T.Y., Chu, D.M., Lai, C.C., Wang, C.C., et al., *Potential effects of valproate and oxcarbazepine on growth velocity and bone metabolism in epileptic children- a medical center experience*. BMC Pediatr, 2016. 16(1): p. 61.
- Verrotti, A., Coppola, G., Parisi, P., Mohn, A., Chiarelli, F., *Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs*. Clin Neurol Neurosurg, 2010. 112(1): p. 1-10.
- Humphrey, E.L., Morris, G.E., Fuller, H.R., *Valproate reduces collagen and osteonectin in cultured bone cells*. Epilepsy Res, 2013. 106(3): p. 446-50.
- Vrzal, R., Doricakova, A., Novotna, A., Bachleda, P., Bitman, M., Pavek, P., et al., *Valproic acid augments vitamin D receptor-mediated induction of CYP24 by vitamin D3: a possible cause of valproic acid-induced osteomalacia?* Toxicol Lett, 2011. 200(3): p. 146-53.
- Cervený, L., Svecova, L., Anzenbacherova, E., Vrzal, R., Staud, F., Dvorak, Z., et al., *Valproic acid induces CYP3A4 and MDR1 gene expression by activation of constitutive androstane receptor and pregnane X receptor pathways*. Drug Metab Dispos, 2007. 35(7): p. 1032-41.
- Pitetzis, D.A., Spilioti, M.G., Yovos, J.G., Yavropoulou, M.P., *The effect of VPA on bone: From clinical studies to cell cultures-The molecular mechanisms revisited*. Seizure, 2017. 48: p. 36-43.
- Lee, R., Lyles, K., Sloane, R., Colon-Emeric, C., *The association of newer anticonvulsant medications and bone mineral density*. Endocr Pract, 2012: p. 1-22.
- Yavropoulou, M.P., Yovos, J.G., *Osteoclastogenesis--current knowledge and future perspectives*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2008. 8(3): p. 204-16.
- Vaananen, H.K., Zhao, H., Mulari, M., Halleen, J.M., *The cell biology of osteoclast function*. J Cell Sci, 2000. 113 (Pt 3): p. 377-81.
- Hadjidakis, D.J., Androulakis, I., *Bone remodeling*. Ann N Y Acad Sci, 2006. 1092: p. 385-96.
- Ducy, P., Zhang, R., Geoffroy, V., Ridall, A.L., Karsenty, G., *Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation*. Cell, 1997. 89(5): p. 747-54.
- Bonewald, L., *Osteocytes as multifunctional cells*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2006. 6(4): p. 331-3.
- Seibel, M.J., *Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability*. Clin Biochem Rev, 2005. 26(4): p. 97-122.

22. Rogawski, M.A., *Brivaracetam: a rational drug discovery success story*. Br J Pharmacol, 2008. 154(8): p. 1555-7.
23. Benedetti, M.S., Coupey, R., Whomsley, R., Nicolas, J.M., Collart, P., Baltés, E., *Comparative pharmacokinetics and metabolism of levetiracetam, a new anti-epileptic agent, in mouse, rat, rabbit and dog*. Xenobiotica, 2004. 34(3): p. 281-300.
24. Patsalos, P.N., *Clinical pharmacokinetics of levetiracetam*. Clin Pharmacokinet, 2004. 43(11): p. 707-24.
25. Fuller, K.L., Wang, Y.Y., Cook, M.J., Murphy, M.A., D'Souza, W.J., *Tolerability, safety, and side effects of levetiracetam versus phenytoin in intravenous and total prophylactic regimen among craniotomy patients: a prospective randomized study*. Epilepsia, 2013. 54(1): p. 45-57.
26. Gillard, M., Chatelain, P., Fuks, B., *Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein*. Eur J Pharmacol, 2006. 536(1-2): p. 102-8.
27. Madeja, M., Margineanu, D.G., Gorji, A., Siep, E., Boerrigter, P., Klitgaard, H., et al., *Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action?* Neuropharmacology, 2003. 45(5): p. 661-71.
28. Lukyanetz, E.A., Shkryl, V.M., Kostyuk, P.G., *Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam*. Epilepsia, 2002. 43(1): p. 9-18.
29. Rigo, J.M., Hans, G., Nguyen, L., Rocher, V., Belachew, S., Malgrange, B., et al., *The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents*. Br J Pharmacol, 2002. 136(5): p. 659-72.
30. Carunchio, I., Pieri, M., Ciotti, M.T., Albo, F., Zona, C., *Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam*. Epilepsia, 2007. 48(4): p. 654-62.
31. Weijenberg, A., Brouwer, O.F., Callenbach, P.M., *Levetiracetam Monotherapy in Children with Epilepsy: A Systematic Review*. CNS Drugs, 2015. 29(5): p. 371-82.
32. Tekgul, H., Gencpinar, P., Cavusoglu, D., Dundar, N.O., *The efficacy, tolerability and safety of levetiracetam therapy in a pediatric population*. Seizure, 2016. 36: p. 16-21.
33. Nissen-Meyer, L.S., Svalheim, S., Tauboll, E., Reppe, S., Lekva, T., Solberg, L.B., et al., *Levetiracetam, phenytoin, and valproate act differently on rat bone mass, structure, and metabolism*. Epilepsia, 2007. 48(10): p. 1850-60.
34. Fekete, S., Simko, J., Gradosova, I., Malakova, J., Zivna, H., Palicka, V., et al., *The effect of levetiracetam on rat bone mass, structure and metabolism*. Epilepsy Res, 2013. 107(1-2): p. 56-60.
35. Serin, H.M., Koc, Z.P., Temelli, B., Esen, I., *The bone mineral content alterations in pediatric patients medicated with levetiracetam, valproic acid, and carbamazepine*. Epilepsy Behav, 2015. 51: p. 221-4.
36. Koo, D.L., Joo, E.Y., Kim, D., Hong, S.B., *Effects of levetiracetam as a monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy*. Epilepsy Res, 2013. 104(1-2): p. 134-9.
37. Aksoy, D., Guveli, B.T., Ak, P.D., Sari, H., Atakli, D., Arpacı, B., *Effects of Oxcarbazepine and Levetiracetam on Calcium, Ionized Calcium, and 25-OH Vitamin-D3 Levels in Patients with Epilepsy*. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2016. 14(1): p. 74-8.
38. Hakami, T., O'Brien, T.J., Petty, S.J., Sakellarides, M., Christie, J., Kantor, S., et al., *Monotherapy with Levetiracetam Versus Older AEDs: A Randomized Comparative Trial of Effects on Bone Health*. Calcif Tissue Int, 2016. 98(6): p. 556-65.
39. Lloyd, P., Flesch, G., Dieterle, W., *Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine*. Epilepsia, 1994. 35 Suppl 3: p. S10-3.
40. Schutz, H., Feldmann, K.F., Faigle, J.W., Kriemler, H.P., Winkler, T., *The metabolism of 14C-oxcarbazepine in man*. Xenobiotica, 1986. 16(8): p. 769-78.
41. Andreasen, A.H., Brosen, K., Damkier, P., *A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on cyp3a4*. Epilepsia, 2007. 48(3): p. 490-6.
42. Lakehal, F., Wurden, C.J., Kalthorn, T.F., Levy, R.H., *Carbamazepine and oxcarbazepine decrease phenytoin metabolism through inhibition of CYP2C19*. Epilepsy Res, 2002. 52(2): p. 79-83.
43. Kalis, M.M., Huff, N.A., *Oxcarbazepine, an antiepileptic agent*. Clin Ther, 2001. 23(5): p. 680-700; discussion 645.
44. Ambrosio, A.F., Soares-Da-Silva, P., Carvalho, C.M., Carvalho, A.P., *Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024*. Neurochem Res, 2002. 27(1-2): p. 121-30.
45. Schmidt, D., Sachdeo, R., *Oxcarbazepine for Treatment of Partial Epilepsy: A Review and Recommendations for Clinical Use*. Epilepsy Behav, 2000. 1(6): p. 396-405.
46. Lee, H.S., Wang, S.Y., Salter, D.M., Wang, C.C., Chen, S.J., Fan, H.C., *The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children*. BMC Pediatr, 2013. 13: p. 211.
47. Lin, C.M., Fan, H.C., Chao, T.Y., Chu, D.M., Lai, C.C., Wang, C.C., et al., *Potential effects of valproate and oxcarbazepine on growth velocity and bone metabolism in epileptic children- a medical center experience*. BMC Pediatr, 2016. 16: p. 61.

48. Babayigit, A., Dirik, E., Bober, E., Cakmakci, H., *Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density*. *Pediatr Neurol*, 2006. 35(3): p. 177-81.
49. Cansu, A., Yesilkaya, E., Serdaroglu, A., Hirfanoglu, T.L., Camurdan, O., Gulbahar, O., et al., *Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine*. *Pediatr Neurol*, 2008. 39(4): p. 266-71.
50. Bauer, S., Hofbauer, L.C., Rauner, M., Strzelczyk, A., Kellinghaus, C., Hallmeyer-Elgner, S., et al., *Early detection of bone metabolism changes under different antiepileptic drugs (ED-BoM-AED)--a prospective multicenter study*. *Epilepsy Res*, 2013. 106(3): p. 417-22.
51. Mintzer, S., Boppana, P., Toguri, J., DeSantis, A., *Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine*. *Epilepsia*, 2006. 47(3): p. 510-5.
52. Babacan, O., Karaoglu, A., Vurucu, S., Yesilkaya, E., Yesilyurt, O., Cayci, T., et al., *May long term oxcarbazepine treatment be lead to secondary hyperparathyroidism?* *J Clin Neurol*, 2012. 8(1): p. 65-8.
53. Cetinkaya, Y., Kurtulmus, Y.S., Tutkavul, K., Tireli, H., *The effect of oxcarbazepine on bone metabolism*. *Acta Neurol Scand*, 2009. 120(3): p. 170-5.
54. Koo, D.L., Hwang, K.J., Han, S.W., Kim, J.Y., Joo, E.Y., Shin, W.C., et al., *Effect of oxcarbazepine on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy*. *Epilepsy Res*, 2014. 108(3): p. 442-7.
55. Cohen, A.F., Land, G.S., Breimer, D.D., Yuen, W.C., Winton, C., Peck, A.W., *Lamotrigine, a new anti-convulsant: pharmacokinetics in normal humans*. *Clin Pharmacol Ther*, 1987. 42(5): p. 535-41.
56. Miloshevska, D., Lorber, B., Vovk, T., Kastelic, M., Dolzan, V., Grabnar, I., *Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite N-2-glucuronide: Influence of polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases and drug transporters*. *Br J Clin Pharmacol*, 2016. 82(2): p. 399-411.
57. Stefani, A., Spadoni, F., Bernardi, G., *Differential inhibition by riluzole, lamotrigine, and phenytoin of sodium and calcium currents in cortical neurons: implications for neuroprotective strategies*. *Exp Neurol*, 1997. 147(1): p. 115-22.
58. Cunningham, M.O., Jones, R.S., *The anticonvulsant, lamotrigine decreases spontaneous glutamate release but increases spontaneous GABA release in the rat entorhinal cortex in vitro*. *Neuropharmacology*, 2000. 39(11): p. 2139-46.
59. Zeng, K., Wang, X., Xi, Z., Yan, Y., *Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010. 112(4): p. 291-5.
60. Gidal, B.E., Sheth, R., Parnell, J., Maloney, K., Sale, M., *Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy*. *Epilepsy Res*, 2003. 57(2-3): p. 85-93.
61. Anderson, G.D., Yau, M.K., Gidal, B.E., Harris, S.J., Levy, R.H., Lai, A.A., et al., *Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects*. *Clin Pharmacol Ther*, 1996. 60(2): p. 145-56.
62. Frank, L.M., Enlow, T., Holmes, G.L., Manasco, P., Concannon, S., Chen, C., et al., *Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children*. *Epilepsia*, 1999. 40(7): p. 973-9.
63. Motte, J., Trevathan, E., Arvidsson, J.F., Barrera, M.N., Mullens, E.L., Manasco, P., *Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group*. *N Engl J Med*, 1997. 337(25): p. 1807-12.
64. Gericke, C.A., Picard, F., de Saint-Martin, A., Strumia, S., Marescaux, C., Hirsch, E., *Efficacy of lamotrigine in idiopathic generalized epilepsy syndromes: a video-EEG-controlled, open study*. *Epileptic Disord*, 1999. 1(3): p. 159-65.
65. Nolan, S.J., Tudur Smith, C., Weston, J., Marson, A.G., *Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 11: p. CD001031.
66. Prabhavalkar, K.S., Poovanpallil, N.B., Bhatt, L.K., *Management of bipolar depression with lamotrigine: an antiepileptic mood stabilizer*. *Front Pharmacol*, 2015. 6: p. 242.
67. Simko, J., Karesova, I., Kremlacek, J., Fekete, S., Zimcikova, E., Malakova, J., et al., *The effect of lamotrigine and phenytoin on bone turnover and bone strength: A prospective study in Wistar rats*. *Epilepsy Res*, 2016. 128: p. 113-118.
68. Simko, J., Fekete, S., Gradosova, I., Malakova, J., Zivna, H., Valis, M., et al., *The effect of topiramate and lamotrigine on rat bone mass, structure and metabolism*. *J Neurol Sci*, 2014. 340(1-2): p. 80-5.
69. Pack, A.M., Morrell, M.J., Marcus, R., Holloway, L., Flaster, E., Done, S., et al., *Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy*. *Ann Neurol*, 2005. 57(2): p. 252-7.
70. Pack, A.M., Morrell, M.J., Randall, A., McMahon, D.J., Shane, E., *Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy*. *Neurology*, 2008. 70(18): p. 1586-93.
71. Sheth, R.D., Hermann, B.P., *Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy*. *Pediatr Neurol*, 2007. 37(4): p. 250-4.
72. Kim, S.H., Lee, J.W., Choi, K.G., Chung, H.W., Lee, H.W., *A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy*. *Epilepsy Behav*, 2007. 10(2): p. 291-5.

73. Guo, C.Y., Ronen, G.M., Atkinson, S.A., *Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy.* *Epilepsia*, 2001. 42(9): p. 1141-7.
74. Doose, D.R., Walker, S.A., Gisclon, L.G., Nayak, R.K., *Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug.* *J Clin Pharmacol*, 1996. 36(10): p. 884-91.
75. Garnett, W.R., *Clinical pharmacology of topiramate: a review.* *Epilepsia*, 2000. 41 Suppl 1: p. S61-5.
76. Meldrum, B.S., Rogawski, M.A., *Molecular targets for antiepileptic drug development.* *Neurotherapeutics*, 2007. 4(1): p. 18-61.
77. Silberstein, S.D., Ben-Menachem, E., Shank, R.P., Wiegand, F., *Topiramate monotherapy in epilepsy and migraine prevention.* *Clin Ther*, 2005. 27(2): p. 154-65.
78. Fadel, R.A., Sequeira, R.P., Abu-Hijleh, M.F., Obeidat, M., Salem, A.H., *Effect of prenatal administration of therapeutic doses of topiramate on ossification of ribs and vertebrae in rat fetuses.* *Rom J Morphol Embryol*, 2012. 53(2): p. 321-7.
79. Heo, K., Rhee, Y., Lee, H.W., Lee, S.A., Shin, D.J., Kim, W.J., et al., *The effect of topiramate monotherapy on bone mineral density and markers of bone and mineral metabolism in premenopausal women with epilepsy.* *Epilepsia*, 2011. 52(10): p. 1884-9.
80. Vestergaard, P., Rejnmark, L., Mosekilde, L., *Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs.* *Epilepsia*, 2004. 45(11): p. 1330-7.
81. Leppik, I.E., *Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics.* *Seizure*, 2004. 13 Suppl 1: p. S5-9; discussion S10.
82. Ramirez-Garcia, T., Serrano-Castro, P.J., Alonso-Morillejo, E., Perea-Justicia, P., Iglesias-Espinoza, M., Parron-Carreno, T., *Cognitive Profile of Zonisamide and Valproic Acid in the Treatment of Idiopathic Generalized Epilepsy: A Comparative Observational Study.* *Neurol Ther*, 2016. 5(1): p. 59-68.
83. Brodie, M.J., Besag, F., Ettinger, A.B., Mula, M., Gobbi, G., Comai, S., et al., *Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review.* *Pharmacol Rev*, 2016. 68(3): p. 563-602.
84. Cavanna, A.E., Ali, F., Rickards, H.E., McCorry, D., *Behavioral and cognitive effects of anti-epileptic drugs.* *Discov Med*, 2010. 9(45): p. 138-44.
85. Kwan, S.Y., Chuang, Y.C., Huang, C.W., Chen, T.C., Jou, S.B., Dash, A., *Zonisamide: Review of Recent Clinical Evidence for Treatment of Epilepsy.* *CNS Neurosci Ther*, 2015. 21(9): p. 683-91.
86. Takahashi, A., Onodera, K., Kamei, J., Sakurada, S., Shinoda, H., Miyazaki, S., et al., *Effects of chronic administration of zonisamide, an anti-epileptic drug, on bone mineral density and their prevention with alfacalcidol in growing rats.* *J Pharmacol Sci*, 2003. 91(4): p. 313-8.
87. Rose, M.A., Kam, P.C., *Gabapentin: pharmacology and its use in pain management.* *Anaesthesia*, 2002. 57(5): p. 451-62.
88. Bryans, J.S., Davies, N., Gee, N.S., Dissanayake, V.U., Ratcliffe, G.S., Horwell, D.C., et al., *Identification of novel ligands for the gabapentin binding site on the alpha2delta subunit of a calcium channel and their evaluation as anticonvulsant agents.* *J Med Chem*, 1998. 41(11): p. 1838-45.
89. Andress, D.L., Ozuna, J., Tirschwell, D., Grande, L., Johnson, M., Jacobson, A.F., et al., *Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures.* *Arch Neurol*, 2002. 59(5): p. 781-6.
90. Jette, N., Lix, L.M., Metge, C.J., Prior, H.J., McChesney, J., Leslie, W.D., *Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: a population-based analysis.* *Arch Neurol*, 2011. 68(1): p. 107-12.
91. Ensrud, K.E., Walczak, T.S., Blackwell, T.L., Ensrud, E.R., Barrett-Connor, E., Orwoll, E.S., et al., *Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study.* *Neurology*, 2008. 71(10): p. 723-30.
92. Johannessen, S.I., Tomson, T., *Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed?* *Clin Pharmacokinet*, 2006. 45(11): p. 1061-75.
93. Chong, D.J., Bazil, C.W., *Update on anticonvulsant drugs.* *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010. 10(4): p. 308-18.
94. Nowinska, B., Folwarczna, J., Dusilo, A., Pytlik, M., Sliwinski, L., Cegiela, U., et al., *Effects of vigabatrin on the skeletal system of young rats.* *Acta Pol Pharm*, 2012. 69(2): p. 327-34.
95. Stephen, L.J., McLellan, A.R., Harrison, J.H., Shapiro, D., Dominiczak, M.H., Sills, G.J., et al., *Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study.* *Seizure*, 1999. 8(6): p. 339-42.
96. Rogawski, M.A., Tofighy, A., White, H.S., Matagne, A., Wolff, C., *Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide.* *Epilepsy Res*, 2015. 110: p. 189-205.
97. Wilson, S.M., Khanna, R., *Specific binding of lacosamide to collapsin response mediator protein 2 (CRMP2) and direct impairment of its canonical function: implications for the therapeutic potential of lacosamide.* *Mol Neurobiol*, 2015. 51(2): p. 599-609.
98. Nunes, V.D., Sawyer, L., Neilson, J., Sarri, G., Cross, J.H., *Profile of lacosamide and its role in the long-term treatment of epilepsy: a perspective from the updated NICE guideline.* *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013. 9: p. 467-76.

99. Luk, M.E., Tatum, W.O., Patel, A.V., Nau, K.M., Freeman, W.D., *The safety of lacosamide for treatment of seizures and seizure prophylaxis in adult hospitalized patients*. Neurohospitalist, 2012. 2(3): p. 77-81.
100. Wechsler, R.T., Li, G., French, J., O'Brien, T.J., D'Cruz, O., Williams, P., et al., *Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study*. Epilepsia, 2014. 55(7): p. 1088-98.
101. Simko, J., Fekete, S., Malakova, J., Kremlacek, J., Horacek, J., Zivna, H., et al., *The effect of lacosamide on bone tissue in orchidectomised male albino Wistar rats*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2015. 159(3): p. 394-9.
102. Lelovas, P.P., Xanthos, T.T., Thoma, S.E., Lyritis, G.P., Dontas, I.A., *The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research*. Comp Med, 2008. 58(5): p. 424-30.