

ISSN 2077-8333 (print)  
ISSN 2311-4088 (online)

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2022 Том 14 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2022 Vol. 14 №3

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта [www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su). Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).

<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.117>ISSN 2077-8333 (print)  
ISSN 2311-4088 (online)

# Частота встречаемости антиконвульсант-индуцированного дефицита витамина D

Донцева Е.А.<sup>1</sup>, Пилипенко П.И.<sup>1</sup>, Шнайдер Н.А.<sup>2,3</sup>,  
Петрова М.М.<sup>3</sup>, Насырова Р.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красный пр-т, д. 52, Новосибирск 630091, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск 660022, Россия)

Для контактов: Донцева Евгения Александровна, e-mail: [doncevaevgenia@gmail.com](mailto:doncevaevgenia@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Эпилепсия – распространенное заболевание у детей и взрослых, в 60% случаев требующее длительного или пожизненного приема противосудорожных препаратов (ПЭП). Энзим-индуцирующие и энзим-ингибирующие ПЭП могут оказывать негативное влияние на обмен витамина D. Однако в настоящее время в стандартные протоколы лечения пациентов с эпилепсией не включены нутриенты и витаминно-минеральные комплексы, содержащие витамин D.

**Цель:** анализ исследований частоты встречаемости дефицита витамина D, индуцированного приемом ПЭП, у пациентов с эпилепсией.

**Материал и методы.** Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных eLibrary, PubMed/MEDLINE, ClinicalKey, Google Scholar за последние 5 лет. Проанализировано 9 отечественных и 54 зарубежных эпидемиологических исследования частоты встречаемости ПЭП-индуцированного дефицита витамина D и, как следствие, нарушения минерализации костной ткани и развития остеопении/остеопороза.

**Результаты.** Частота встречаемости ПЭП-индуцированного дефицита витамина D достигает 40% и выше как у детей, так и у взрослых. Регион проживания пациентов с эпилепсией значимо не влияет на этот показатель. Нарушение минерализации костной ткани ассоциировано с ПЭП-индуцированным дефицитом витамина D и требует его включения в протоколы болезнь-модифицирующей терапии эпилепсии у детей и взрослых.

**Заключение.** Результаты проведенного обзора свидетельствуют о высокой актуальности рассматриваемой междисциплинарной проблемы и необходимости внедрения лабораторного скрининга недостаточности и дефицита витамина D среди детей и взрослых пациентов, страдающих эпилепсией.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, антиконвульсант, противосудорожный препарат, нежелательная реакция, дефицит витамина D, минеральная плотность костей.

Статья поступила: 13.04.2022 г.; в доработанном виде: 20.06.2022 г.; принята к печати: 30.08.2022 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Донцева Е.А., Пилипенко П.И., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Частота встречаемости антиконвульсант-индуцированного дефицита витамина D. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (3): 304–315. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.117>.

## Prevalence of anticonvulsant-induced vitamin D deficiency

Dontseva E.A.<sup>1</sup>, Pilipenko P.I.<sup>1</sup>, Shnayder N.A.<sup>2,3</sup>, Petrova M.M.<sup>3</sup>, Nasyrova R.F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University (52 Krasnyy Ave., Novosibirsk 630091, Russia)

<sup>2</sup> Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (3 Bekhterev Str., Saint Petersburg 192019, Russia)

<sup>3</sup> Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk 660022, Russia)

**Corresponding author:** Evgenia A. Dontseva, e-mail: [dontsevaevgenia@gmail.com](mailto:dontsevaevgenia@gmail.com)

## SUMMARY

**Background.** Epilepsy is a common disease in children and adults, requiring long-term or lifelong use of antiepileptic drugs (AEDs) in 60% of cases. Enzyme-inducing and enzyme-inhibiting AEDs may have a negative effect on vitamin D metabolism. However, at present, standard treatment protocols for patients with epilepsy include no nutrients and vitamin-mineral vitamin D containing complexes.

**Objective:** to analyze studies on the prevalence of vitamin D deficiency induced by AEDs intake in patients with epilepsy.

**Material and methods.** The search for full-text publications in Russian and English was carried out in eLibrary, PubMed/MEDLINE, ClinicalKey, Google Scholar databases, covering the last five years. The analysis included 9 domestic and 54 foreign epidemiological studies assessing prevalence of AED-induced vitamin D deficiency and, consequently, altered bone mineralization and osteomalacia/osteoporosis.

**Results.** Both in children and adults, the prevalence of AED-induced vitamin D deficiency reaches 40% and even higher. The region of residence of patients with epilepsy does not significantly affect this indicator. Impaired bone mineralization is associated with AED-induced vitamin D deficiency and requires the inclusion of vitamin D in the protocols of disease-modifying epilepsy therapy in children and adults.

**Conclusion.** The results of the review showed high relevance of the discussed interdisciplinary problem and need to introduce laboratory screening of vitamin D deficiency among pediatric and adult patients with epilepsy.

## KEYWORDS

Epilepsy, anticonvulsant, antiepileptic drug, adverse reaction, vitamin D deficiency, bone mineral density.

**Received:** 13.04.2022; **in the revised form:** 20.06.2022; **accepted:** 30.08.2022

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

## Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

## For citation

Dontseva E.A., Pilipenko P.I., Shnayder N.A., Petrova M.M., Nasyrova R.F. Prevalence of anticonvulsant-induced vitamin D deficiency. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (3): 304–315 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.117>.

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Научные исследования последних лет существенно расширили представления о роли витамина D в организме человека. Первой и важной предпосылкой для суждения о широком внескелетном спектре его эффектов

явилось то, что рецепторы витамина D экспрессируются практически во всех тканях [1]. Это свидетельствует о важной роли витамина D в различных физиологических процессах. В настоящее время показано, что витамин D через свои рецепторы участвует в регуляции до 10% всех генов человека [2–5].

Известно, что противоэpileптические препараты (ПЭП) могут изменять обмен витамина D у пациентов, страдающих эpileпсией. В связи с этим препараты витамина D предлагают рассматривать как компонент симптоматической терапии ПЭП-индуцированных нежелательных реакций (НР), а также болезнь-модифицирующей терапии эpileпсии, поскольку на животной модели и на людях показан потенциальный противоэpileптический эффект этого нутриента [6–10].

В последние годы стало очевидно, что длительное (более 2 лет) применение ПЭП ассоциировано со снижением минеральной плотности костей (МПК), особенно при использовании энзим-индуцирующих ПЭП у детей и у лиц старше 40 лет. ПЭП-индуцированный дефицит витамина D и остеопороз отмечены и у пациентов, принимающих энзим-ингибирующие ПЭП. Описано усиление обмена витамина D в костной ткани и повышение костной резорбции у больных на фоне приема ПЭП [11–15].

**Цель** – анализ исследований частоты встречаемости дефицита витамина D, индуцированного приемом ПЭП, у пациентов с эpileпсией.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных eLibrary, PubMed/MEDLINE, ClinicalKey, Google Scholar за последние 5 лет (с января 2016 г. по декабрь 2021 г.). Поиск осуществляли с использованием ключевых слов и их комбинаций на русском и английском языках: «эpileпсия» (“epilepsy”), «антиконвульсант» (“anticonvulsant”), «противоэpileптический препарат» (“antiepileptic drug”), «нежелательная реакция» (“adverse reaction”), «дефицит витамина D» (“vitamin D deficiency”), «минеральная плотность костей» (“bone mineral density”). Анализировали оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы, кокрейновские обзоры. Исключали абстракты, если отсутствовал полный доступ к публикации, тезисы конференций, постеры, исследования с сомнительными результатами. Для подготовки систематического обзора использовали руководство PRISMA (англ. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) 2020 г.

После получения результатов поиска в указанных базах данных исключали вручную дублирующие публикации. На этом этапе была сформирована первичная база текстов. Затем проведен поиск среди списков литературы отобранных эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований, что позволило выявить дополнительные источники.

В базе данных PubMed/MEDLINE идентифицировано 425 публикаций, среди которых требуемым характеристикам соответствовала 61, из них 7 были квалифицированы как дублирующие. В базе данных eLibrary найдено 23 статьи, среди которых искомым характеристикам соответствовали 11, из них 2 были дублирующие. Таким образом, в анализ включено 54 зарубежных и 9 отечественных публикаций.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

### Антиконвульсант-индуцированный дефицит витамина D у детей / Anticonvulsant-induced vitamin D deficiency in children

Целью исследования Y.J. Lee et al. (2015 г.) [16], проведенного в Таиланде, было изучение распространенности и факторов риска дефицита витамина D у детей с эpileпсией на фоне приема ПЭП. Сывороточный уровень 25(OH)D3 изучали на старте приема ПЭП и в динамике с интервалом 6 и 12 мес. За дефицит витамина D принимали уровень 25(OH)D3 25 нг/мл и ниже, а за недостаточность – уровень 21–29 нг/мл. Средний возраст детей составил 7,4±5,4 года, средняя продолжительность приема ПЭП – 1,8±0,8 года. По сравнению со стартом приема ПЭП к окончанию периода наблюдения дефицит и недостаточность витамина D были диагностированы в 56,6% и 79,0% случаев соответственно. Средний сывороточный уровень 25(OH)D3 на старте приема ПЭП составил 31,1±14,7 нг/мл, а к концу периода исследования статистически значимо снизился до 22,2±14,9 нг/мл ( $p<0,01$ ). Негативный эффект на уровень 25(OH)D3 в сыворотке крови оказывали следующие факторы: политерапия ПЭП (–16,0±13,6 нг/мл), длительность приема ПЭП 2 года и более (–23,5±9,1 нг/мл). Возраст, этиология эpileпсии, исходы эpileптических приступов, а также тип ПЭП (энзим-индуцирующие и неэнзим-индуцирующие) не оказывали статистически значимого отдаленного эффекта на степень выраженности снижения 25(OH)D3 в сыворотке крови у детей с эpileпсией. По мнению авторов, высокая пропорция детей с ПЭП-индуцированным дефицитом витамина D и статистически значимое снижение уровня его активного метаболита в сыворотке крови при длительном приеме ПЭП, особенно в режиме политерапии, объясняют важность динамического контроля сывороточного уровня 25(OH)D3 у детей с эpileпсией как на старте назначения ПЭП, так и в динамике через 6 и 12 мес для своевременного назначения и индивидуального (персонализированного) подхода к выбору дозы препаратов витамина D [16].

C.Y. Fong et al. (2014 г.) [17] исследовали распространенность и факторы риска дефицита витамина D среди детей с эpileпсией на фоне длительного приема ПЭП в Австралии зимой 2011 г. Дефицит витамина D диагностировался при уровне 25(OH)D3 20 нг/мл и ниже, недостаточность – при диапазоне 21–29 нг/мл. Дефицит витамина D идентифицирован в 22% случаев, недостаточность – в 41% случаев. В результате статистического анализа с использованием множественной логистической регрессии было показано, что дети, получающие более двух ПЭП, или с генетической предрасположенностью статистически значимо чаще имели дефицит витамина D ( $p<0,01$ ). Авторы обратили внимание на то, что пропорция детей с эpileпсией, длительно принимающих ПЭП, высока независимо от их проживания в субтропиках. Таким образом, мониторинг витамина D в сыворотке крови и дополнительное назначение препаратов витамина D важны при ведении детей с эpileпсией, проживающих в Австралии [17].



C.Y. Fong et al. (2016 г.) [18] провели кросс-секционное исследование роли длительного приема ПЭП как фактора риска развития дефицита витамина D у детей, страдающих эпилепсией, в Малайзии. Все пациенты наблюдались амбулаторно около 1 года (с апреля 2014 г. по апрель 2015 г.). Авторы детально анализировали пубертатный статус, степень пигментации кожи, продолжительность пребывания на солнце, физическую активность, особенности диеты (поступление витамина D, кальция (Ca) и фосфора (P) с пищей), антропометрию и результаты биохимических исследований (25(OH)D<sub>3</sub>, щелочная фосфатаза (ЩФ), Ca, P, паратгормон) у всех включенных в исследование пациентов. Дефицит витамина D устанавливали в случае выявления уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови ниже 30 нмоль/л. Медиана возраста детей составила 12,3 года. Сывороточный уровень 25(OH)D<sub>3</sub> варьировал от 7,5 до 140,9 нмоль/л. Дефицит витамина D идентифицирован в 22,5% случаев, недостаточность – в 19,7%. Авторами показано, что политерапия (более одного ПЭП) статистически значимо ( $p < 0,01$ ) повышает риск развития дефицита витамина D у детей с эпилепсией (отношение шансов (ОШ) 2,16). Кроме того, предикторами дефицита витамина D у детей с эпилепсией в Малайзии были: возраст старше 12 лет (ОШ 4,16; индийская этническая группа – ОШ 6,97), длительность пребывания на солнце 30–60 мин в день (ОШ 2,44), длительность экспозиции солнечных лучей менее 30 мин в день (ОШ 3,83), женский пол (ОШ 2,61). Исследователи пришли к выводу, что, несмотря на проживание в тропиках, высока пропорция малайзийских детей с эпилепсией, имеющих риск ПЭП-индуцированного развития дефицита витамина D. Целевые стратегии, включающие адъювантную терапию препаратами витамина D, и изменение стиля жизни, в т.ч. увеличение продолжительности пребывания детей на солнце, могут снизить частоту развития дефицита витамина D, индуцированного приемом ПЭП [18].

Негативное влияние препаратов вальпроевой кислоты (ВК) на уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у детей в исследовании, описанном ранее, подтверждено и в метаанализе Z. Xu et al. (2019 г.) [19]. Показано статистически значимое снижение сывороточного уровня 25(OH)D<sub>3</sub> у детей, получающих монотерапию ВК. При этом метаанализ показал прогрессирующий кумулятивный негативный эффект ВК на сывороточный уровень 25(OH)D<sub>3</sub> у детей с эпилепсией. Авторы продемонстрировали, что длительная терапия ВК является причиной дефицита витамина D как ПЭП-индуцированной НР у детей различных этнических групп, проживающих в различных странах (независимо от уровня инсоляции) [19].

E.P. Vildiz et al. (2017 г.) [20] провели ретроспективное исследование дефицита витамина D как потенциальной ПЭП-индуцированной НР у детей на основании продолженного определения уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови. Для реализации поставленной цели авторы включили в исследование пациентов, которым впервые назначались ПЭП только в осенние месяцы в период между 2000 и 2014 гг. Выполняли анализ неврологического статуса, результатов магнитно-резонансной томографии

(МРТ) головного мозга, соматического статуса, типа и длительности приема ПЭП и сывороточного уровня 25(OH)D<sub>3</sub>, а также биохимических маркеров минерального обмена в сыворотке (ЩФ, Ca, P) у всех пациентов. Дефицит витамина D идентифицировали в случае регистрации уровня 25(OH)D<sub>3</sub> ниже 20 нг/мл, а недостаточность – при уровне 21–29 нг/мл. Средний возраст детей составил  $9,6 \pm 4,3$  года. Снижение среднего сывороточного уровня 25(OH)D<sub>3</sub> на фоне приема ПЭП от базового уровня варьировало от  $24,4 \pm 1,6$  до  $19,6 \pm 10,7$  нг/мл к окончанию периода исследования. При этом к концу периода наблюдения дефицит витамина D диагностировался в 54% случаев, а недостаточность – в 25%. Статистически значимыми факторами риска дефицита витамина D у наблюдаемых детей была монотерапия препаратами ВК, карбамазепина (КМЗ), леветирацетама (ЛЕВ) и фенобарбитала (ФБ) [20].

В работе M. Sreedharan et al. (2018 г.) [21] представлены результаты кросс-секционного исследования, проведенного у детей с эпилепсией в Индии с июня 2012 г. по май 2013 г. Целью было изучение эффекта монотерапии КМЗ и препаратами ВК на уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови. Возраст детей варьировал от 2 до 12 лет. Все они получали монотерапию КМЗ или ВК в течение 6 мес. Авторы показали, что 60,7% детей, принимающих КМЗ, и 35,7% детей, получающих ВК, имели признаки дефицита витамина D (уровень 25(OH)D<sub>3</sub> ниже 25 нг/мл) по сравнению с 27,8% в группе контроля. Уровень ЩФ в сыворотке крови по сравнению с контролем повышался только у детей, получавших КМЗ. Таким образом, оба изучаемых ПЭП негативно влияют на сывороточный уровень витамина D. При этом статистически значимо чаще дефицит витамина D как ПЭП-индуцированная НР развивается на фоне длительного приема КМЗ по сравнению с ВК ( $p < 0,05$ ) [21].

T. Durá-Travé et al. (2018 г.) [22] изучили влияние монотерапии ВК и ЛЕВ на развитие дефицита витамина D у детей с эпилепсией в Испании. Средняя доза ВК и ЛЕВ составила  $20,7 \pm 4,7$  и  $24,1 \pm 7,9$  мг/кг/сут соответственно, средняя длительность приема ВК –  $2,5 \pm 1,4$  года, ЛЕВ –  $2,3 \pm 1,6$  года. Средний уровень Ca и 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у детей с эпилепсией был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Авторами найдена отрицательная корреляционная связь ( $p < 0,01$ ) между уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> и уровнем ВК в сыворотке (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,8). Частота встречаемости дефицита витамина D у детей, получавших ВК (24,1%) и ЛЕВ (35,5%), была статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля (14%). Статистический анализ с использованием метода множественной логистической регрессии показал, что монотерапия ЛЕВ (ОШ 3,3) или препаратами ВК (ОШ 1,9) ассоциирована с высоким риском дефицита витамина D [22]. Обращает на себя внимание то, что риск развития дефицита витамина D у детей, получавших ЛЕВ, был выше по сравнению с принимавшими ВК. Эти выводы коррелируют с результатами исследования A. Attilakos et al. (2018 г.) в Греции, изучавших статус витамина D у детей с эпилепсией, получавших монотерапию ЛЕВ [23].

Использование топирамата (ТПМ) у детей приводит к изменению содержания Са, Р и ЩФ в сыворотке крови, а также к снижению МПК, что связывают с изменением обмена витамина D [24].

### **Антиконвульсант-индуцированный дефицит витамина D и остеопороз у взрослых / Anticonvulsant-induced vitamin D deficiency and osteoporosis in adults**

У взрослых пациентов с эпилепсией, получающих различные ПЭП, также развивается дефицит витамина D. Так, длительное лечение габапентином (ГПН) может привести к статистически и клинически значимому снижению МПК в тазобедренном суставе и поясничном отделе позвоночника [25–31].

В нескольких исследованиях сообщалось о снижении сывороточного уровня 25(OH)D3, повышении маркеров резорбции костей [32] и значительном снижении МПК при применении окскарбазефина (ОКС) [33].

Показано, что долгосрочный (более 1 года) прием препаратов ВК приводит к уменьшению МПК у взрослых пациентов, страдающих эпилепсией, хотя мультивариантный анализ не продемонстрировал статистически значимой ассоциации между изменениями МПК и паратгормоном, а также уровнем ЩФ и Р в сыворотке крови [34]. Другие авторы связывают эффект ВК со снижением уровня Са и уменьшением активности остеобластов [35].

S. Nagarjukonda et al. (2016 г.) [36] провели исследование уровня 25(OH)D3 в сыворотке крови у пациентов с эпилепсией на фоне моно- и политерапии ПЭП и в группе контроля. Авторы анализировали также степень экспозиции солнечных лучей, физическую активность и особенности диеты у лиц, включенных в исследование. Среди больных эпилепсией 41% имел дефицит витамина D, 49% – умеренное снижение сывороточного уровня 25(OH)D3, и лишь в 9% случаев отмечался нормальный уровень этого метаболита. Однако статистически значимых различий сывороточного уровня 25(OH)D3 в зависимости от пола пациентов с эпилепсией и людей без эпилепсии найдено не было, как и в зависимости от моно- и политерапии ПЭП и степени резистентности эпилептических приступов к ПЭП ( $p > 0,05$ ). Авторы пришли к выводу, что люди, страдающие эпилепсией, нуждаются в коррекции дефицита витамина D более чем в 40% случаев [36].

У пациентов с эпилепсией, получавших ТПМ, сообщалось о легком или умеренном метаболическом ацидозе, приводящем к появлению камней в почках, ТПМ-индуцированных остеомаляции и/или остеопороза [37]. Другое исследование с участием 36 женщин, длительное время получавших монотерапию ТПМ, продемонстрировало более низкий уровень паратгормона, умеренную гипокальцемию и повышение метаболизма костной ткани [38].

V. Chandrasekaran et al. (2001 г.) [39] провели кросс-секционное исследование ПЭП-индуцированного остеопороза. Было показано, что качество костной ткани, оцененное с помощью показателей МПК и количественного

ультразвукового исследования пяточной кости, ниже у мужчин (возраст 24–73 года) по сравнению с женщинами (21–94 года), принимающими ПЭП. Авторы пришли к выводу, что мониторинг здоровья костей, ранняя диагностика ПЭП-индуцированного дефицита витамина D и ПЭП-индуцированного остеопороза у пользователей ПЭП является оправданным [39].

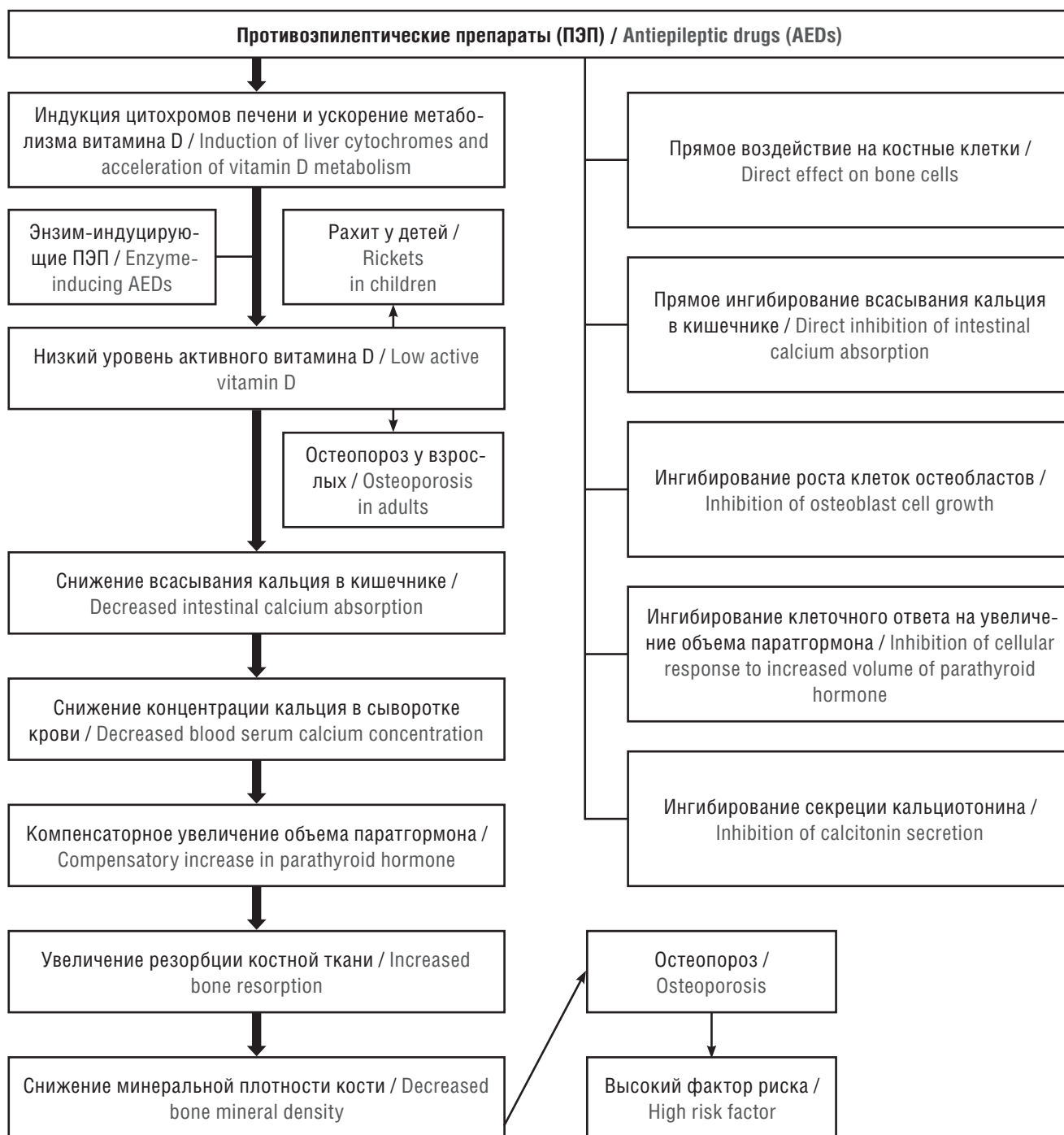
H.A. Valsamis et al. [40] продемонстрировали, что эпилептические приступы не объясняют большинство падений у больных эпилепсией, при этом 2/3 падений происходят в отсутствие судорожных приступов. Падения приводят к высокому риску переломов позвоночника и шейки бедра у пациентов с эпилепсией, имеющих ПЭП-индуцированный остеопороз [40]. Это может быть связано с тем, что некоторые ПЭП имеют неврологические НР, включая сонливость, атаксию, тремор [41].

### **Антиконвульсант-индуцированное нарушение минеральной плотности костной ткани / Anticonvulsant-induced bone mineral density disorders**

Дефицит витамина D, вызванный приемом ПЭП, является одной из ведущих причин антиконвульсант-индуцированного нарушения минеральной плотности и роста костей у детей и остеопороза у взрослых (рис. 1) [31, 42]. Дефицит витамина D, необходимого для роста и ремоделирования костей, обычно рассматривается как причина потери костной массы у пациентов с эпилепсией [43].

Показано, что индукция системы цитохрома P450 печени (CYP450) ускоряет катаболизм витамина D в его полярные неактивные метаболиты и ослабляет биологически активные формы. Пониженные сывороточные уровни 25(OH)D отмечаются как у взрослых, так и у детей, страдающих эпилепсией [44–48]. Однако обнаружение дефицита витамина D наблюдается не во всех исследованиях, оценивающих влияние ПЭП на здоровье костей, а некоторые авторы приводят доказательства увеличения метаболизма костной ткани даже при отсутствии дефицита витамина D [49–50]. Высказано предположение, что ПЭП первой и второй генераций могут влиять на метаболизм костей через механизмы, связанные не только с индукцией печеночных ферментов.

В исследовании H.C. Fan et al. (2016 г.) [51] более 50% пациентов с эпилепсией, принимающих ПЭП, сообщали о костных аномалиях. Изоферменты CYP450 индуцируются различными группами ПЭП, особенно классическими, такими как бензодиазепины, КМЗ, фенитоин (ФТ) и ВК. Индукция изоферментов CYP450 может вызывать дефицит витамина D, гипокальцемию, повышенный риск переломов и изменение костного обмена, что приводит к нарушению МПК. Новые ПЭП, такие как ЛЕВ, ОКС, ламотриджин, ТПМ, ГПН и вигабатрин (ВБ), имеют более широкий спектр безопасности и лучше переносятся, чем классические препараты. Однако влияние этих ПЭП на обмен витамина D и здоровье костей противоречиво. Особое внимание авторы уделили изучению влияния ПЭП на рост костей и метаболизм Са и Р в костях скелета и подчеркнули необходимость осторожности врачей



**Рисунок 1.** Роль дефицита витамина D в развитии остеопороза, индуцированного приемом противоэпилептических препаратов, у детей и взрослых [31]

**Figure 1.** The role of vitamin D deficiency in development of antiepileptic drugs-induced osteoporosis in children and adults [31]

общей практики, неврологов и психиатров в отношении своевременного выявления клинически значимого снижения сывороточного уровня витамина D у больных эпилепсией, требующего назначения препаратов витамина D для коррекции его дефицита, снижения дозы или отмены ПЭП во избежание серьезных нарушений здоровья пациентов и качества их жизни [51].

В связи с тем что низкий уровень 25(OH)D3 в сыворотке крови часто индуцируется приемом ПЭП, остеопения/

остеопороз являются частым коморбидным эпилепсии состоянием. При этом у детей до 12 лет и у пожилых пациентов с эпилепсией частота ПЭП-индуцированного остеопороза выше, чем в среднем в популяции. Несмотря на растущие с возрастом показатели распространенности и частоты развития остеопороза, исследований, специально изучающих риск снижения МПК и остеопороза позвоночника у людей, принимающих ПЭП, мало [52]. Биологический механизм еще полностью не изучен, но

может включать взаимодействие ПЭП с метаболизмом витамина D и последующим метаболизмом костей [39].

Малоподвижность и сниженный уровень инсоляции наряду с приемом ПЭП повышают риск дефицита витамина D у детей и взрослых с фармакорезистентной (труднокурабельной) эпилепсией, длительно пребывающих в стационаре или дома. Показано, что более чем у половины взрослых пациентов стационаров регистрируется дефицит витамина D и ПЭП-индуцированный остеопороз. Больные эпилепсией с частыми приступами, которые вынуждены долго оставаться в домашних условиях, подвержены более высокому риску ПЭП-индуцированного дефицита витамина D из-за недостаточного воздействия солнечного света. Кроме того, пребывание на солнце часто ограничивают у пациентов, которые принимают энзим-индуцирующие ПЭП, такие как КМЗ и ОКЗ, чтобы уменьшить возникновение сыпи, вызванной солнечным светом [53].

Эта совокупность эффектов была продемонстрирована как у детей, так и у взрослых и обычно наблюдается при применении ПЭП, которые индуцируют изоферменты цитохрома CYP450, особенно дифенина, КМЗ и ФБ [41]. Ряд энзим-индуцирующих ПЭП могут увеличивать катаболизм витамина D, что приводит к гипопаратиремии и гипокальциемии [54–56]. Основные негативные эф-

фекты ПЭП в аспекте рассматриваемой нами междисциплинарной проблемы включают гипокальциемию, гипопаратиремию, снижение уровня активных метаболитов витамина D в сыворотке крови, повышение уровня паратгормона и изменение маркеров метаболизма костной ткани. ПЭП, индуцирующие изоферменты CYP450, такие как ФТ, ФБ, КМЗ и примидон, являются наиболее распространенными препаратами, связанными с нарушением МПК (табл. 1). В то же время данные о влиянии ВК и новых ПЭП, таких как ЛМТ, ГПН, ВБ, ЛЕВ и ТПМ (табл. 2), на костный метаболизм и МПК продолжают активно изучаться, поскольку являются противоречивыми [31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Эпилепсия – распространенное заболевание у детей и взрослых. Энзим-индуцирующие и энзим-ингибирующие ПЭП, а также ПЭП, не метаболизирующиеся в печени, могут оказывать негативное влияние на обмен витамина D у больных эпилепсией. Однако в настоящее время в стандартные протоколы лечения таких пациентов не включены нутриенты и витаминно-минеральные комплексы, содержащие витамин D. Результаты проспективных эпидемиологических и клинико-лабораторных исследований свидетельствуют о том, что частота

**Таблица 1.** Энзим-индуцирующие противоэпилептические препараты, которые могут предрасполагать к остеопорозу

**Table 1.** Enzyme-inducing antiepileptic drugs predisposing to osteoporosis

Международное непатентованное наименование / International nonproprietary name	Торговые наименования / Trade names
Бензобарбитал / Benzobarbital	<b>Бензонал®</b>
Карбамазепин / Carbamazepine	Актинервал®, Апо-Карбамазепин®, Ген-Карпаз®, Загретол®, <b>Зептол®</b> , Карбадак®, Карбалеписин ретард®, <b>Карбамазепин®</b> , <b>Карбамазепин ретард®</b> , <b>Карбамазепин Акри®</b> , Карбамазепин Астрафарм®, Карбамазепин Дарница®, Карбамазепин Здоровье®, Карбамазепин Здоровье Форте®, Карбамазепин Никомед®, Карбамазепин Риво®, Карбамазепин-Тева®, Карбамазепин-Фармация-АД®, Фармабазепин ФС®, Карбапин®, Карбасан®, Карбасан ретард®, Карбатол®, Карзепин-200®, Мазепин®, Мезакар®, Мезакар SR®, Мелеписин®, Ново-Карбамаз®, Стазепин®, <b>Тегретол®</b> , <b>Тегретол ЦР®</b> , Тимонил®, <b>Тимонил ретард®</b> , <b>Финлеписин®</b> , <b>Финлеписин-ретард®</b> , Эпиал®
Эсликарбазепина ацетат / Eslicarbazepine acetate	Зебиникс®
Оскарбазепин / Oxcarbazepine	<b>Оскарбазепин натив®</b> , <b>Трилептал®</b>
Фенобарбитал / Phenobarbital	Нет фирменного наименования / No brand name
Фенитоин / Phenytoin	<b>Дифенин®</b> , Дифантоин®, Эпанутин®
Примидон / Primidone	Гексамидин®, Мисолин®, Примидон®
Руфинамид / Rufinamide	<b>Иновелон®</b>
Топирамат / Topiramate	Макситопир®, Ропимат®, <b>Топалепсин®</b> , <b>Топамакс®</b> , <b>Топирамат®</b> , <b>Топирамат Алси®</b> , <b>Топирамат Виал®</b> , <b>Топирамат Канон®</b> , Топирамат ТЛ®, <b>Топсавер®</b> , <b>Тореал®</b> , <b>Торэпимат®</b> , <b>Эпимакс®</b> , Эпитоп®
Перампанел / Peramppanel	<b>Файкомпа®</b>

**Примечание.** Жирным шрифтом выделены торговые наименования, зарегистрированные в Российской Федерации. Торговые наименования, не выделенные жирным шрифтом, не зарегистрированы в Российской Федерации.

**Note.** Trade names registered in the Russian Federation are highlighted in bold. Trade names not highlighted in bold are not registered in the Russian Federation.



**Таблица 2.** Энзим-неиндуцирующие противоэпилептические препараты, которые могут предрасполагать к остеопорозу

**Table 2.** Enzyme non-inducing antiepileptic drugs predisposing to osteoporosis

Международное непатентованное наименование / International nonproprietary name	Торговые наименования / Trade names
Ацетазоламид / Acetazolamide	<b>Ацетазоламид®</b> , <b>Диакарб®</b> , <b>Диамокс®</b>
Бриварацетам / Brivaracetam	<b>Бривиак®</b>
Вальпроевая кислота / Valproic acid	<b>Вальпроевая кислота®</b> , <b>Вальпарин®</b> , <b>Вальпарин XR®</b> , <b>Вальправан®</b> , <b>Валопиксим®</b> , <b>Депакин®</b> , <b>Депакин хроно®</b> , <b>Депакин хроносфера®</b> , <b>Депакин энтерик®</b> , <b>Конвулекс®</b> , <b>Конвульсофин®</b> , <b>Консультосфин ретард®</b> , <b>Миродеп®</b> , <b>Миродеп лонг®</b> , <b>Энкорат®</b> , <b>Энкорат хроно®</b>
Вигабатрин / Vigabatrin	<b>Сабрил®</b>
Габапентин / Gabapentin	<b>Габагамма®</b> , <b>Габапентин®</b> , <b>Габапентин Канон®</b> , <b>Габапентин СЗ®</b> , <b>Гапентек®</b> , <b>Катэна®</b> , <b>Конвалис®</b> , <b>Лепситин®</b> , <b>Нейронтин®</b> , <b>Тебантин®</b> , <b>Эгипентин®</b>
Зонисамид / Zonisamide	<b>Зонегран®</b>
Клобазам / Clobazam	<b>Фризиум®</b>
Клоназепам / Clonazepam	<b>Клоназепам®</b> , <b>Клоназепам IC®</b> , <b>Ривотрил®</b>
Лакосамид / Lacosamide	<b>Вимпат®</b>
Ламотриджин / Lamotrigine	<b>Конвульсан®</b> , <b>Ламептил®</b> , <b>Ламиктал®</b> , <b>Ламитор®</b> , <b>Ламитор ДТ®</b> , <b>Ламолеп®</b> , <b>Ламотриджин®</b> , <b>Ламотриджин Канон®</b> , <b>Ламотриджин ФТ®</b> , <b>Ламотрикс®</b> , <b>Сейзар®</b> , <b>Тригинет®</b>
Леветирацетам / Levetiracetam	<b>Зеницетам®</b> , <b>Кепайра Веро®</b> , <b>Кеппра®</b> , <b>Комвирон®</b> , <b>Конвилепт®</b> , <b>Леветинол®</b> , <b>Леветирацетам®</b> , <b>Леветирацетам Канон®</b> , <b>Леветирацетам Акрихин®</b> , <b>Леветирацетам Алиум®</b> , <b>Леветирацетам Люпин®</b> , <b>Тирапол®</b> , <b>Эпикепран®</b> , <b>Эпитерра®</b> , <b>Эпитерра Лонг®</b>
Прегабалин / Pregabalin	<b>Альгерика®</b> , <b>Лирика®</b> , <b>Прегабалин Д-р Редди'с®</b> , <b>Прегабалин Зентива®</b> , <b>Прегабалин Канон®</b> , <b>Прегабалин Медисорб®</b> , <b>Прегабалин натив®</b> , <b>Прегабалин Рихтер®</b> , <b>Прегабалин СЗ®</b> , <b>Прегабио®</b> , <b>Пригабилон®</b> , <b>Реплика®</b>
Стирипентол / Stiripentol	<b>Диакомит®</b>
Тиагабин / Tiagabine	<b>Габитрил®</b> , <b>Диакомит®</b>
Этосуксимид / Ethosuximide	<b>Заронтин®</b> , <b>Петинимид®</b> , <b>Петнидан®</b> , <b>Петнидан Сафт®</b> , <b>Суксилеп®</b> , <b>Суксимид®</b> , <b>Этосуксимид натив®</b>

**Примечание.** Жирным шрифтом выделены торговые наименования, зарегистрированные в Российской Федерации. Торговые наименования, не выделенные жирным шрифтом, не зарегистрированы в Российской Федерации.

**Note.** Trade names registered in the Russian Federation are highlighted in bold. Trade names not highlighted in bold are not registered in the Russian Federation.

встречаемости ПЭП-индуцированного дефицита витамина D высока и достигает 40% и более как у детей, так и у взрослых. Регион проживания пациентов с эпилепсией значимо не влияет на данный показатель, хотя факт низкой инсоляции необходимо учитывать.

В целом проведенный нами обзор исследований, посвященных ПЭП-индуцированному дефициту витамина D и, как следствие, нарушению минерализации костной ткани и остеопении/остеопороза, свидетельствует о высокой актуальности рассматриваемой междисциплинарной проблемы и необходимости внедрения лабораторного скрининга недостаточности и дефицита

витамина D среди детей и взрослых пациентов, страдающих эпилепсией. Особое внимание следует уделять маломобильным пациентам с фармакорезистентной (труднокурабельной) эпилепсией, а также больным, проживающим в регионах с низким уровнем инсоляции. Своевременное назначение витамина D пациентам с эпилепсией является оправданным. Такой подход позволит снизить риск ПЭП-индуцированных нарушений минерализации, развития и роста костей у детей, а также остеопороза и низкоэнергетических переломов костей, в т.ч. шейки бедра и позвоночника, у взрослых больных эпилепсией.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Шнайдер Н.А., Донцева Е.А., Насырова Р.Ф. Витамин D и болезнь Альцгеймера. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2021; 20 (2): 66–76. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.9>.
2. Morris H.A., Anderson P.H. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev*. 2010; 31 (4): 129–38.
3. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Внескелетные эффекты витамина D. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2014; 1 (2): 19–25.
4. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metab*. 2011; 96 (7): 1911–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.

5. Pannu P.K., Calton E.K., Soares M.J. Calcium and vitamin D in obesity and related chronic disease. *Adv Food Nutr Res.* 2016; 77: 57–100. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2015.11.001>.
6. Williams C., Netzloff M., Folkerts L., et al. Vitamin D metabolism and anticonvulsant therapy: effect of sunshine on incidence of osteomalacia. *South Med J.* 1984; 77 (7): 834–6, 842. <https://doi.org/10.1097/00007611-198407000-00011>.
7. Robien K., Oppeneer S.J., Kelly J.A., Hamilton-Reeves J.M. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract.* 2013; 28 (2): 194–208. <https://doi.org/10.1177/0884533612467824>.
8. Khalifah R.A., Hudairi A., Homyani D.A., et al. Vitamin D supplementation to prevent vitamin D deficiency for children with epilepsy: randomized pragmatic trial protocol. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (40): 12734. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012734>.
9. Stephen L.J., Harden C., Tomson T., Brodie M.J. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (5): 481–91. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30495-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30495-2).
10. Holló A., Clemens Z., Lakatos P. Epilepsy and vitamin D. *Int J Psychol Neurosci.* 2014; 124 (6): 387–93. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.847836>.
11. Tombini M., Palermo A., Assenza G., et al. Calcium metabolism serum markers in adult patients with epilepsy and the effect of vitamin D supplementation on seizure control. *Seizure.* 2018; 58: 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.008>.
12. Dussault P.M., Lazzari A.A. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017; 24 (6): 395–401. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000366>.
13. Diemar S.S., Seijling A.S., Eiken P., et al. An explorative literature review of the multifactorial causes of osteoporosis in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019; 100 (Pt. A): 106511. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106511>.
14. Parveen B., Tripathi M., Vohora D. A cross-sectional study to assess the modulation of Wnt inhibitors following anti-epileptic drug therapy and their correlation with vitamin D and receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand in Indian women with epilepsy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018; 123 (3): 271–6. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12996>.
15. Teagarden D.L., Meador K.J., Loring D.W. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014; 108 (8): 1352–6. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.06.008>.
16. Lee Y.J., Park K.M., Kim Y.M., et al. Longitudinal change of vitamin D status in children with epilepsy on antiepileptic drugs: prevalence and risk factors. *Pediatr Neurol.* 2015; 52 (2): 153–9. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.008>.
17. Fong C.Y., Riney C.J. Vitamin D deficiency among children with epilepsy in South Queensland. *J Child Neurol.* 2014; 29 (3): 368–73. <https://doi.org/10.1177/0883073812472256>.
18. Fong C.Y., Kong A.N., Poh B.K., et al. Vitamin D deficiency and its risk factors in Malaysian children with epilepsy. *Epilepsia.* 2016; 57 (8): 1271–9. <https://doi.org/10.1111/epi.13443>.
19. Xu Z., Jing X., Li G., et al. Valproate decreases vitamin D levels in pediatric patients with epilepsy. *Seizure.* 2019; 71: 60–5. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.06.009>.
20. Yildiz E.P., Poyrazoglu Ş., Bektas G., et al. Potential risk factors for vitamin D levels in medium- and long-term use of antiepileptic drugs in childhood. *Acta Neurol Belg.* 2017; 117 (2): 447–53. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0775-x>.
21. Sreedharan M., Devadathan K., Mohammed Kunju P.A., et al. Vitamin D deficiency in ambulant children on carbamazepine or sodium valproate monotherapy. *Indian Pediatr.* 2018; 55 (4): 307–10.
22. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F., Malumbres-Chacón M., et al. Vitamin D deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy. *Epilepsy Res.* 2018; 139: 80–4. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.11.013>.
23. Attilakos A., Tsiroda M., Dinopoulos A., et al. Vitamin D status in children with epilepsy treated with levetiracetam monotherapy. *Epilepsy Res.* 2018; 148: 116. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.09.003>.
24. Zhang J., Wang K.X., Wei Y., et al. Effect of topiramate and carbamazepine on bone metabolism in children with epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2010; 12 (2): 96–8 (на кит. яз.).
25. Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F., et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology.* 2005; 64 (11): 1868–73. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000167384.68207.3E>.
26. Mattson R.H., Gidal B.E. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 (2): 36–40. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.030>.
27. Vestergaard P., Tigarán S., Rejnmark L., et al. Fracture risk is increased in epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 1999; 99 (5): 269–75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb00675.x>.
28. Espallargues M., Sampietro-Colom L., Estrada M.D., et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2001; 12 (10): 811–22. <https://doi.org/10.1007/s001980170031>.
29. Meier C., Kraenzlin M.E. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2011; 3 (5): 235–43. <https://doi.org/10.1177/1759720X11410769>.
30. Koppel B.S., Harden C.L., Nikolov B.G., Labar D.R. An analysis of lifetime fractures in women with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2005; 111 (4): 225–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00399.x>.
31. 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): 248–53. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.192338>.
32. Cansu A., Yesilkaya E., Serdaroglu A., et al. Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine. *J Pediatr Neurol.* 2008; 39 (4): 266–71. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.001>.
33. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2004; 45 (11): 1330–7. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.18804.x>.
34. Nicholas J.M., Ridsdale L., Richardson M.P., et al. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: cohort study using the general practice research database. *Seizure.* 2013; 22 (1): 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.10.002>.
35. Fan H.C., Wang S.Y., Peng Y.J., Lee H.S. Valproic acid impacts the growth of growth plate chondrocytes. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (10): 3675. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103675>.
36. Nagarjunakonda S., Amalakanti S., Uppala V., et al. Vitamin D in epilepsy: vitamin D levels in epilepsy patients, patients on antiepileptic drug polytherapy and drug-resistant epilepsy sufferers. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70 (1): 140–2. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.127>.
37. Verrotti A., Coppola G., Parisi P., et al. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; 112 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.10.011>.
38. Heo K., Rhee Y., Lee H.W., 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): 1884–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03131.x>.
39. Chandrasekaran V., Pasco J.A., Stuart A.L., et al. Anticonvulsant use and bone health in a population-based study of men and women: cross-sectional data from the Geelong Osteoporosis Study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021; 22 (1): 172. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04042-w>.
40. Valsamis H.A., Arora S.K., Labban B., et al. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab.* 2006; 3: 36. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-3-36>.
41. Ensrud K.E., Walczak T.S., Blackwell T., et al. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology.* 2004; 62 (11): 2051–7. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000125185.74276.d2>.
42. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Беляя Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016; 62 (4): 60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
43. Andress D.L., Ozuna J., Tirschwell D., et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol.* 2002; 59 (5): 781–6. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.5.781>.
44. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016; 96 (1): 365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>.

45. Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An update on Vitamin D metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (18): 6573. <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>.
46. Wang P., Qin X., Liu M., Wang X. The burgeoning role of cytochrome P450-mediated vitamin D metabolites against colorectal cancer. *Pharmacol Res.* 2018; 133: 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.04.022>.
47. Maksymchuk O.V., Kashuba V.I. Altered expression of cytochrome P450 enzymes involved in metabolism of androgens and vitamin D in the prostate as a risk factor for prostate cancer. *Pharmacol Rep.* 2020; 72 (5): 1161–72. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00133-y>.
48. Qiu J., Guo H., Li L., et al. Valproic acid therapy decreases serum 25-hydroxyvitamin D level in female infants and toddlers with epilepsy – a pilot longitudinal study. *J Biomed Res.* 2020; 35 (1): 61–7. <https://doi.org/10.7555/JBR.34.20200057>.
49. Lee R., Lyles K., Sloane R., et al. The association of newer anticonvulsant medications and bone mineral density. *Endocr Pract.* 2012; 14: 1–22. <https://doi.org/10.4158/EP12119.OR>.
50. Boluk A., Guzelipek M., Savli H., et al. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. *Pharmacol Res.* 2004; 50 (1): 93–7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2003.11.011>.
51. Fan H.C., Lee H.S., Chang K.P., et al. The impact of anti-epileptic drugs on growth and bone metabolism. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (8): 1242. <https://doi.org/10.3390/ijms17081242>.
52. Lee R.H., Lyles K.W., Colón-Emeric C.A. Review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010; 8 (1): 34–46. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.02.003>.
53. Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I., et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *New Engl J Med.* 1998; 338 (12): 777–83. <https://doi.org/10.1056/NEJM199803193381201>.
54. Pack A.M., Gidal B., Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med.* 2004; 71 (Suppl. 2): S42–8. [https://doi.org/10.3949/ccjm.71.suppl\\_2.s42](https://doi.org/10.3949/ccjm.71.suppl_2.s42).
55. Zhong R., Chen Q., Zhang X., et al. Bone mineral density loss in people with epilepsy taking valproate as a monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2019; 10: 1171. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01171>.
56. Suljic E.M., Mehicevic A., Mahmutbegovic N. Effect of long-term carbamazepine therapy on bone health. *Med Arch.* 2018; 72 (4): 262–6. <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.262-266>.

## REFERENCES:

1. Shnayder N.A., Dontseva E.A., Nasyrova R.F. Vitamin D and Alzheimer's disease. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy akademii / Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2021; 20 (2): 66–76 (in Russ.). <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.9>.
2. Morris H.A., Anderson P.H. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev.* 2010; 31 (4): 129–38.
3. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Extra-skeletal effects of vitamin D. *Pain. Joints. Spine.* 2014; 1 (2): 19–25 (in Russ.).
4. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metab.* 2011; 96 (7): 1911–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
5. Pannu P.K., Calton E.K., Soares M.J. Calcium and vitamin D in obesity and related chronic disease. *Adv Food Nutr Res.* 2016; 77: 57–100. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2015.11.001>.
6. Williams C., Netzloff M., Folkerts L., et al. Vitamin D metabolism and anticonvulsant therapy: effect of sunshine on incidence of osteomalacia. *South Med J.* 1984; 77 (7): 834–6, 842. <https://doi.org/10.1097/00007611-198407000-00011>.
7. Robien K., Oppeneer S.J., Kelly J.A., Hamilton-Reeves J.M. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract.* 2013; 28 (2): 194–208. <https://doi.org/10.1177/0884533612467824>.
8. Khalifah R.A., Hudairi A., Homyani D.A., et al. Vitamin D supplementation to prevent vitamin D deficiency for children with epilepsy: randomized pragmatic trial protocol. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (40): 12734. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012734>.
9. Stephen L.J., Harden C., Tomson T., Brodie M.J. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (5): 481–91. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30495-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30495-2).
10. Holló A., Clemens Z., Lakatos P. Epilepsy and vitamin D. *Int J Psychol Neurosci.* 2014; 124 (6): 387–93. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.847836>.
11. Tombini M., Palermo A., Assenza G., et al. Calcium metabolism serum markers in adult patients with epilepsy and the effect of vitamin D supplementation on seizure control. *Seizure.* 2018; 58: 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.008>.
12. Dussault P.M., Lazzari A.A. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017; 24 (6): 395–401. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000366>.
13. Diemar S.S., Sejlum A.S., Eiken P., et al. An explorative literature review of the multifactorial causes of osteoporosis in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019; 100 (Pt. A): 106511. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106511>.
14. Parveen B., Tripathi M., Vohora D. A cross-sectional study to assess the modulation of Wnt inhibitors following anti-epileptic drug therapy and their correlation with vitamin D and receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand in Indian women with epilepsy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018; 123 (3): 271–6. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12996>.
15. Teagarden D.L., Meador K.J., Loring D.W. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014; 108 (8): 1352–6. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.06.008>.
16. Lee Y.J., Park K.M., Kim Y.M., et al. Longitudinal change of vitamin D status in children with epilepsy on antiepileptic drugs: prevalence and risk factors. *Pediatr Neurol.* 2015; 52 (2): 153–9. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.008>.
17. Fong C.Y., Riney C.J. Vitamin D deficiency among children with epilepsy in South Queensland. *J Child Neurol.* 2014; 29 (3): 368–73. <https://doi.org/10.1177/0883073812472256>.
18. Fong C.Y., Kong A.N., Poh B.K., et al. Vitamin D deficiency and its risk factors in Malaysian children with epilepsy. *Epilepsia.* 2016; 57 (8): 1271–9. <https://doi.org/10.1111/epi.13443>.
19. Xu Z., Jing X., Li G., et al. Valproate decreases vitamin D levels in pediatric patients with epilepsy. *Seizure.* 2019; 71: 60–5. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.06.009>.
20. Yildiz E.P., Poyrazoglu S., Bektaş G., et al. Potential risk factors for vitamin D levels in medium- and long-term use of antiepileptic drugs in childhood. *Acta Neurol Belg.* 2017; 117 (2): 447–53. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0775-x>.
21. Sreedharan M., Devadathan K., Mohammed Kunju P.A., et al. Vitamin D deficiency in ambulant children on carbamazepine or sodium valproate monotherapy. *Indian Pediatr.* 2018; 55 (4): 307–10.
22. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F., Malumbres-Chacón M., et al. Vitamin D deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy. *Epilepsy Res.* 2018; 139: 80–4. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.11.013>.
23. Attilakos A., Tsiouda M., Dinopoulos A., et al. Vitamin D status in children with epilepsy treated with levetiracetam monotherapy. *Epilepsy Res.* 2018; 148: 116. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.09.003>.
24. Zhang J., Wang K.X., Wei Y., et al. Effect of topiramate and carbamazepine on bone metabolism in children with epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2010; 12 (2): 96–8 (in Chinese).
25. Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F., et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology.* 2005; 64 (11): 1868–73. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000167384.68207.3E>.
26. Mattson R.H., Gidal B.E. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 (2): 36–40. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.030>.
27. Vestergaard P., Tigan S., Rejnmark L., et al. Fracture risk is increased in epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 1999; 99 (5): 269–75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb00675.x>.
28. Espallargues M., Sampietro-Colom L., Estrada M.D., et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2001; 12 (10): 811–22. <https://doi.org/10.1007/s001980170031>.
29. Meier C., Kraenzlin M.E. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv*



- Musculoskelet Dis.* 2011; 3 (5): 235–43. <https://doi.org/10.1177/1759720X11410769>.
30. Koppel B.S., Harden C.L., Nikolov B.G., Labar D.R. An analysis of lifetime fractures in women with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2005; 111 (4): 225–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00399.x>.
  31. 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): 248–53. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.192338>.
  32. Cansu A., Yesilkaya E., Serdaroğlu A., et al. Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine. *J Pediatr Neurol.* 2008; 39 (4): 266–71. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.001>.
  33. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2004; 45 (11): 1330–7. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.18804.x>.
  34. Nicholas J.M., Ridsdale L., Richardson M.P., et al. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: cohort study using the general practice research database. *Seizure.* 2013; 22 (1): 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.10.002>.
  35. Fan H.C., Wang S.Y., Peng Y.J., Lee H.S. Valproic acid impacts the growth of growth plate chondrocytes. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (10): 3675. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103675>.
  36. Nagarjunakonda S., Amalakanti S., Uppala V., et al. Vitamin D in epilepsy: vitamin D levels in epilepsy patients, patients on antiepileptic drug polytherapy and drug-resistant epilepsy sufferers. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70 (1): 140–2. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.127>.
  37. Verrotti A., Coppola G., Parisi P., et al. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; 112 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.10.011>.
  38. Heo K., Rhee Y., Lee H.W., 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): 1884–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03131.x>.
  39. Chandrasekaran V., Pasco J.A., Stuart A.L., et al. Anticonvulsant use and bone health in a population-based study of men and women: cross-sectional data from the Geelong Osteoporosis Study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021; 22 (1): 172. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04042-w>.
  40. Valsamis H.A., Arora S.K., Labban B., et al. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab.* 2006; 3: 36. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-3-36>.
  41. Ensrud K.E., Walczak T.S., Blackwell T., et al. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology.* 2004; 62 (11): 2051–7. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000125185.74276.d2>.
  42. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016; 62 (4): 60–84 (in Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
  43. Andress D.L., Ozuna J., Tirschwell D., et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol.* 2002; 59 (5): 781–6. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.5.781>.
  44. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016; 96 (1): 365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>.
  45. Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An update on Vitamin D metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (18): 6573. <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>.
  46. Wang P., Qin X., Liu M., Wang X. The burgeoning role of cytochrome P450-mediated vitamin D metabolites against colorectal cancer. *Pharmacol Res.* 2018; 133: 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.04.022>.
  47. Maksymchuk O.V., Kashuba V.I. Altered expression of cytochrome P450 enzymes involved in metabolism of androgens and vitamin D in the prostate as a risk factor for prostate cancer. *Pharmacol Rep.* 2020; 72 (5): 1161–72. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00133-y>.
  48. Qiu J., Guo H., Li L., et al. Valproic acid therapy decreases serum 25-hydroxyvitamin D level in female infants and toddlers with epilepsy – a pilot longitudinal study. *J Biomed Res.* 2020; 35 (1): 61–7. <https://doi.org/10.7555/JBR.34.20200057>.
  49. Lee R., Lyles K., Sloane R., et al. The association of newer anticonvulsant medications and bone mineral density. *Endocr Pract.* 2012; 14: 1–22. <https://doi.org/10.4158/EP12119.OR>.
  50. Boluk A., Guzelipek M., Savli H., et al. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. *Pharmacol Res.* 2004; 50 (1): 93–7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2003.11.011>.
  51. Fan H.C., Lee H.S., Chang K.P., et al. The impact of anti-epileptic drugs on growth and bone metabolism. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (8): 1242. <https://doi.org/10.3390/ijms17081242>.
  52. Lee R.H., Lyles K.W., Colón-Emeric C.A. Review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010; 8 (1): 34–46. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2010.02.003>.
  53. Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I., et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *New Engl J Med.* 1998; 338 (12): 777–83. <https://doi.org/10.1056/NEJM199803193381201>.
  54. Pack A.M., Gidal B., Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med.* 2004; 71 (Suppl. 2): S42–8. [https://doi.org/10.3949/ccjm.71.suppl\\_2.s42](https://doi.org/10.3949/ccjm.71.suppl_2.s42).
  55. Zhong R., Chen Q., Zhang X., et al. Bone mineral density loss in people with epilepsy taking valproate as a monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2019; 10: 1171. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01171>.
  56. Suljic E.M., Mehicevic A., Mahmutbegovic N. Effect of long-term carbamazepine therapy on bone health. *Med Arch.* 2018; 72 (4): 262–6. <https://doi.org/10.5455/medarch.2018.72.262-266>.

## Сведения об авторах

**Донцева Евгения Александровна** – ассистент кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6560-3820>; E-mail: [doncevaevgenia@gmail.com](mailto:doncevaevgenia@gmail.com).

**Пилипенко Павел Иванович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической неврологии и нейрогериатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, Россия).

**Шнайдер Наталья Алексеевна** – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; WoS ResearcherID: M-7084-2014; РИНЦ SPIN-код: 1952-3043.

**Петрова Марина Михайловна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; WoS ResearcherID: L-5623-2014; Scopus Author ID: 23987271200; РИНЦ SPIN-код: 3531-2179.



*Насырова Регина Фаритовна* – д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; РИНЦ SPIN-код: 3799-0099.

### About the authors

*Evgenia A. Dontseva* – Assistant Professor, Chair of Clinical Neurology and Neurogeriatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Doctors, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6560-3820>; E-mail: [dontsevaevgenia@gmail.com](mailto:dontsevaevgenia@gmail.com).

*Pavel I. Pilipenko* – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Clinical Neurology and Neurogeriatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Doctors, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia).

*Natalia A. Shnayder* – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia); Leading Researcher, Center of Collective Usage “Molecular and Cellular Technologies”, Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; WoS ResearcherID: M-7084-2014; RSCI SPIN-code: 1952-3043.

*Marina M. Petrova* – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Polyclinic Therapy and Family Medicine with a Postgraduate Education Course, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; WoS ResearcherID: L-5623-2014; Scopus Author ID: 23987271200; RSCI SPIN-code: 3531-2179.

*Regina F. Nasyrova* – Dr. Med. Sc., Senior Researcher, Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; RSCI SPIN-code: 3799-0099.