

Жидкова И.А.¹, Казначеева Т.В.², Демидова Е.Ю.¹, Берсенева В.В.²

¹Кафедра нервных болезней лечебного факультета и ²кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Молекулярные механизмы влияния антиэпилептической терапии на минеральную плотность костной ткани пациентов с эпилепсией

Противоэпилептические препараты (ПЭП) могут оказывать неблагоприятное влияние на костную ткань, повышая риск развития переломов у пациентов с эпилепсией по сравнению с общей популяцией. Во многих исследованиях показано снижение минеральной плотности костной ткани, увеличение риска развития остеопении и остеопороза у пациентов, получающих традиционные и новые ПЭП. Политерапия и длительность приема ПЭП связаны с наиболее значительным риском снижения минеральной плотности костной ткани. Тем не менее молекулярные механизмы воздействия различных ПЭП на костную ткань остаются малоизученными.

Ключевые слова: противоэпилептические препараты; эпилепсия; минеральная плотность кости; витамин D; кальций.

Контакты: Ирина Александровна Жидкова; irina.zhidkova@gmail.com

Для ссылки: Жидкова ИА, Казначеева ТВ, Демидова ЕЮ, Берсенева ВВ. Молекулярные механизмы влияния антиэпилептической терапии на минеральную плотность костной ткани пациентов с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(спецвыпуск 1):59–65.

Molecular mechanisms responsible for the impact of antiepileptic therapy on bone mineral density of epileptic patients

Zhidkova I.A.¹, Kaznacheeva T.V.², Demidova E.Yu.¹, Berseneva V.V.²

¹Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine and ²Department of Reproductive Medicine and Surgery, Faculty of Additional Professional Education, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473

Antiepileptic drugs (AEDs) may have a negative effect on bone tissue, by increasing the risk of fractures in epileptic patients compared to the general population. Many investigations have shown lower bone mineral density and a higher risk for osteopenia and osteoporosis in patients taking traditional and novel AEDs. Multidrug therapy and the duration of AED intake are associated with the most significant risk for lower bone mineral density. Nevertheless, the molecular mechanisms of action of different AEDs on bone tissue remain little studied.

Keywords: antiepileptic drugs; epilepsy; bone mineral density; vitamin D, calcium.

Contact: Irina Aleksandrovna Zhidkova; irina.zhidkova@gmail.com

For reference: Zhidkova IA, Kaznacheeva TV, Demidova EYu, Berseneva VV. Molecular mechanisms responsible for the impact of antiepileptic therapy on bone mineral density of epileptic patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; (Special Issue 1):59–65.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-59-65>

В настоящее время в мировой эпилептологии накоплен научный материал, позволяющий поднять серьезную проблему влияния противоэпилептической терапии на минеральную плотность кости (МПК): отмечено, что пациенты с эпилепсией подвержены значительно более высокому риску возникновения переломов по сравнению с общей популяцией [1–3], а частота развития остеопороза (ОП) у данной категории больных в 1,7 раза выше по сравнению с общепопуляционной [4]. Данные изменения связывают с длительным применением противоэпилептических препаратов (ПЭП), типом ПЭП, политерапией и другими факторами [5–8]. Кроме того, высокая частота приступов, низкая физическая активность, снижение концентрации внимания,

координаторные нарушения, вызванные, помимо прочего, и приемом ПЭП, приводят к повышенной травматизации пациентов с эпилепсией [9, 10] и увеличению риска переломов, обусловленных ОП.

ОП определяется как хроническое системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета или клинический синдром при других заболеваниях, характеризующийся снижением плотности кости, нарушением микроархитектоники и повышением хрупкости костей вследствие нарушения баланса обмена костной ткани с преобладанием процессов рассасывания над процессами образования, понижением прочности кости и нарастающим риском переломов [9, 11]. Развитию ОП предшествует остеопения, которая

Таблица 1. Влияние «традиционных» ПЭП и ПЭП нового поколения на костную ткань и метаболизм кальция (по [19])

Тип ПЭП	МПК	25(OH)D	Ca/P	ПТГ	Показатели обмена костной ткани
Традиционные ПЭП					
Бензодиазепины	↓	↓	N	N	↑ BALP ↑ OC ↑ ICTP ↑ NTx
КБЗ	↓	↓	N	↑	↑ BALP ↑ OC ↑ ICTP ↑ NTx
ФТ	↓	↓	↓	↑	↑ BALP ↑ NTx
ФБ	↓	↓	N	–	↑ BALP ↑ ICTP
ПРМ	↓	↓	N	–	–
ВК	↓	N	N	N	↑ ALP ↑ OC
ПЭП нового поколения					
ГБП	↓	–	–	–	–
ЛТД	N	N	N	?	N
ЛЕВ	N	N	N	–	?
ОКС	↓	↓	N	↑	↑ BALP
ЗНС*	↓	–	–	–	↑ PYD

Примечание. ФТ – фенитоин, ФБ – фенобарбитал, ПРМ – примидон, ЛЕВ – леветирацетам, ЗНС – зонисамид. Ca/P – кальций/фосфор. BALP – костный изофермент щелочной фосфатазы (Bone Alkaline Phosphatase), OC – остеокальцин (Osteocalcin), ICTP – терминальные телопептиды коллагена I типа (C-Terminal Telopeptide Type I Collagen), NTx – N-концевой телопептид сыворотки крови (N-terminal telopeptide), ALP – щелочная фосфатаза (Alkaline Phosphatase), PYD – пиридинолин (pyridinoline). * – результаты получены в эксперименте на животных (крысах). N – норма, ↓ – снижение уровня, ↑ – повышение уровня.

трактруется как патологическое состояние, характеризующееся снижением массы костной ткани и МПК, без микроархитектонических повреждений [12]. Термины «остеопороз» и «остеопения» применяются для описания результатов денситометрии. Они не являются клиническим диагнозом и могут скрывать за собой любое заболевание костей, сопровождающееся снижением их плотности или других характеристик, связанных с риском переломов (ОП, остеомалация, несовершенный остеогенез и т. д.). Решение о назначении лечения принимается на основании оценки риска переломов у данного конкретного пациента.

К факторам риска ОП относят нарушение питания (недостаток кальция, витамина D, фосфора), недостаток солнечного света, низкую массу тела, расовую принадлежность (лица европеоидной и монголоидной рас чаще страдают ОП по сравнению с людьми из других расовых и этнических групп), женский пол, наследственную отягощенность, а также длительный прием ПЭП пациентами, страдающими эпилепсией.

Основной сферой применения ПЭП является фармакотерапия эпилепсии. ПЭП воздействуют на различные механизмы и молекулярные структуры, участвующие в регуляции возбудимости нейронов, которые включают в себя ингибирующую (ГАМКергическую) и возбуждающую (глутаматергическую) нейротрансмиссию, а также влияют на проводимость ионных каналов: натриевых, кальциевых, калиевых, хлоридных. За счет данных механизмов ПЭП могут участвовать в регуляции настроения и поведения (карбамазепин – КБЗ, препараты вальпроевой кислоты – ВК, ок-

скарбазепин – ОКС, ламотриджин – ЛТД), уровня тревоги (габапентин – ГБП, прегабалин, тиагабин и бензодиазепины). Поэтому многие ПЭП нашли свое применение в психиатрии, в частности в терапии биполярных расстройств [4, 13–15]. Кроме того, некоторые из них используются для лечения мигрени и хронических болевых синдромов [2, 14].

Основным субстратом для минерализации костной ткани является кальций (Ca), который играет значимую роль в формировании скелета. Физиологическая концентрация кальция в плазме достаточно стабильна, меняется в очень узких пределах и регулируется с высокой точностью. Снижение концентрации ионизированного кальция (Ca^{2+}) на 1–2% вызывает незамедлительное повышение уровня паратгормона (ПТГ) на 40–50% [16, 17]. Действие ПТГ направлено на сохранение кальция в организме и увеличение его концентрации в плазме крови. Эти эффекты ПТГ обусловлены стимуляцией резорбции Ca^{2+} из костей, увеличением абсорбции Ca^{2+} из клубочкового фильтрата и ускорением преобразования 25-гидроксихолекальциферола (25(OH)D) в 1,25-дигидроксихолекальциферол ($1,25(OH)_2D_3$) в проксимальных канальцах почечной коры при участии фермента 1α -гидроксилазы [18]. Регуляция синтеза $1,25(OH)_2D_3$ в почках является непосредственной функцией ПТГ. При отсутствии ПТГ $1,25(OH)_2D_3$ практически не образуется. Физиологическая роль $1,25(OH)_2D_3$ заключается в стимуляции всасывания кальция в кишечнике до уровня, необходимого для минерализации органического матрикса костной ткани. Об эффективности данного механизма свидетельствует тот факт, что без участия витамина D в кишечнике абсорбиру-

ются лишь 10–15% пищевого кальция и 60% фосфора. Взаимодействие между 1,25(OH)₂D₃ и рецепторами к витамину D повышает эффективность кишечной абсорбции ионизированного кальция (Ca²⁺) до 30–40%, т. е. в 2–4 раза, а фосфора — до 80%.

В табл. 1 отражены основные изменения минерального обмена, статуса витамина D и метаболизма костной ткани у человека на фоне приема «традиционных» ПЭП и ПЭП препаратов нового поколения.

Известно, что ПЭП — индукторы микросомальных ферментов печени (цитохрома P450): ФБ, ФТ, КБЗ и др. — оказывают неблагоприятное влияние на МПК, приводя к развитию остеопении или ОП (табл. 2). Они увеличивают активность фермента 25-гидрокси-витамина-D₃-24-гидроксилазы (CYP24) посредством активации прегнанового X-рецептора (PXR) [20]. Этот фермент катализирует превращение 25(OH)D в его неактивный метаболит — 24, 25-дигидроксивитамин D (24,25(OH)₂D₃) [21]. Дефицит активного метаболита витамина D — 1,25(OH)₂D₃ — вызывает нарушение всасывания кальция. Снижение уровня кальция в плазме крови и уменьшение уровня активного метаболита витамина D — 1,25(OH)₂D₃ — в свою очередь вызывает пролиферацию клеток параситовидной железы и увеличение секреции ПТГ. Такой вторичный гиперпаратиреоз стимулирует резорбцию кости, что вызывает нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменение костной архитектуры, а следовательно, и повышает риск переломов [8, 22].

В более ранних работах рассматривались и другие механизмы воздействия фермент-индуцирующих ПЭП на костную ткань: ингибирование ФТ всасывания кальция в кишечнике [23, 24]; повышение активности остеокластов под влиянием ФТ [25]; ингибирование пролиферации остеобластов КБЗ или ФТ [6]; дефицит витамина К [26], дефицит кальцитонина [27]; увеличение уровня гомоцистеина [28]. Имеются противоречивые данные исследований о влиянии фермент-индуцирующих ПЭП на биохимические показатели костного метаболизма и МПК.

Во многих работах показано, что терапия КБЗ вызывает снижение МПК в поясничном отделе позвоночника [29–33], шейке бедра [6, 10, 31, 33], предплечье [33, 34] и пяточной кости [35].

L. Tjellesen и С. Christiansen [36] еще в 1982 г. одними из первых описали снижение уровня витамина D (25(OH)D), кальция и повышение уровня щелочной фосфатазы у пациентов, принимающих КБЗ. Снижение уровня витамина D на фоне монотерапии КБЗ было описано в работах S. Kim и соавт. [35], S. Kumandas и соавт. [37], S. Mintzer и соавт. [3]. В исследовании A. Verrotti с соавт. [38] у пациентов, принимающих КБЗ, показано увеличение уровня щелочной фосфатазы с изменением других маркеров костного образования и резорбции, однако концентрация витамина D оставалась в пределах нормальных значений. В двух других параллельных исследованиях продемон-

Таблица 2. Классификация ПЭП по их влиянию на систему микросомальных ферментов печени — цитохром P450 (по 2011 [19])

Индукторы цитохрома P450	Ингибиторы цитохрома P450	Неиндуцирующие цитохром P450 ПЭП
• КБЗ	• ВК ³	• ГБП
• ОКС ¹		• ЛТД
• ФБ		• ЛЕВ
• ФТ		• ЗНС
• ТПМ ²		

Примечание. ТПМ — топирамат. ¹ — ОКС является индуктором цитохрома P450 в дозировке свыше 1200 мг; ² — ТПМ является индуктором цитохрома P450 в дозировке свыше 200 мг; ³ — ВК является мощным ингибитором уридин 5'-дифосфо-глюкурозилтрансферазы. В исследовании *in vitro* показана индукция изоферментов CYP3A4 и CYP24.

стрировано отсутствие корреляции между уровнем витамина D в сыворотке крови и снижением МПК при приеме КБЗ [10, 30]. В работе A. Verrotti и соавт. [39] показано повышение уровней сывороточных маркеров формирования костной ткани, таких как костный изофермент щелочной фосфатазы (BALP), остеокальцин (OC), и маркеров костной резорбции — терминальные телопептиды коллагена I типа (ICTP) и N-концевой телопептид сыворотки крови (NTx) — у пациентов, принимающих КБЗ, по сравнению с контрольной группой.

В современных отечественных исследованиях также было показано, что при приеме КБЗ чаще, чем при использовании других препаратов, наблюдается снижение МПК [40], что является неблагоприятным фактором, способствующим увеличению риска возникновения переломов у пациентов с эпилепсией. При оценке изменений минерального метаболизма у пациентов с эпилепсией, принимающих препараты «старого» поколения (барбитураты, ФТ) и КБЗ, было выявлено снижение в плазме крови уровней кальция у 51% и магния у 63% обследованных [41].

При изучении гендерных аспектов влияния энзим-индуцирующих ПЭП на МПК показано большее снижение последней и увеличение риска переломов у женщин в менопаузе [42–44], однако в работах, оценивающих влияние энзим-индуцирующих ПЭП у пациентов репродуктивного возраста, не выявлено гендерных различий [35, 40, 45].

В настоящее время известно, что неиндуцирующие или даже ингибирующие ПЭП также влияют на МПК. ВК является ингибитором микросомальных ферментов печени (см. табл. 2). В отдельных исследованиях показано уменьшение МПК и увеличение риска возникновения переломов на фоне терапии ВК [1, 32, 37, 46]. При оценке биохимических показателей костного метаболизма в большинстве исследований не выявлено статистически значимых различий в уровнях кальция [35, 37, 47]. Однако в других работах описано значительное снижение концентрации кальция в сыворотке крови [29, 30].

До настоящего времени не известен точный механизм действия ВК на МПК: предполагается, что она может увеличивать активность остеокластов, что приводит к дисбалансу между образованием костной ткани и ее резорбцией [1].

Большинство исследователей указывают на нормальные значения сывороточного уровня ПТГ как у детей, так и у пациентов репродуктивного возраста на фоне монотерапии ВК [29, 30, 32, 47, 48], однако в отдельных работах отмечено значимое повышение уровня ПТГ по сравнению с контрольной группой [35, 37].

В исследовании S. Kim и соавт. [35] у пациентов, принимающих ВК, показано значительное повышение уровня щелочной фосфатазы (ALP) по сравнению с контрольной группой, однако в работе E. Erbayat Altay и соавт. [48] продемонстрирован уровень остеокальцина на верхней границе нормы. Несмотря на то что ВК может снижать МПК с изменением биохимических маркеров костной ткани, в работе J. Elliott и соавт. [28] показано ее наименьшее негативное влияние на МПК по сравнению с КБЗ или ФБ. При оценке гендерных различий на фоне приема ВК не выявлено значительной разницы в изменении МПК и биохимических показателей костного метаболизма у мужчин и женщин [29, 47]. Однако исследования *in vitro* показали, что ВК может быть индуктором некоторых изоферментов системы цитохрома P450 (табл. 3), несмотря на это не было выявлено существенных изменений уровня витамина D в плазме крови как у мужчин, так и у женщин при монотерапии ВК [29, 32, 35, 37].

В начале 90-х гг. прошлого столетия появилось новое поколение ПЭП: ЛТД, ОКС, ТПМ, ЛЕВ, ЗНС и др. Ни один из них не является мощным индуктором фермента системы цитохрома P450, но у ОКС и ТПМ отмечен дозозависимый индуцирующий эффект (см. табл. 2, 3). Однако, как показали некоторые исследования, ПЭП нового поколения также могут воздействовать на костный метаболизм и приводить к снижению МПК. Так, ОКС является кетоаналогом КБЗ с сопоставимой эффективностью, но лучшей переносимостью и менее выраженными фермент-индуцирующими свойствами. В нескольких независимых исследованиях оценивалось влияние ОКС на МПК. В работах A. Babayigit и соавт. [47], A. Cansu и соавт. [49], S. Minters и соавт. [3] показано, что ОКС уменьшает уровень 25(OH)D и повышает уровень таких биомаркеров, как остеокальцин и щелочная фосфатаза, которые отражают увеличение костного метаболизма, что связано с индукцией системы CYP3A4 и CYP3A5. Однако не было зарегистрировано снижения МПК после одного года применения как у мужчин, так и у женщин, что, возможно, связано с коротким временным периодом на-

блюдения [51]. Авторы рекомендуют относиться с повышенным вниманием к пациентам с исходной остеопенией и отклонениями в биохимических показателях, отражающих костный метаболизм, а также контролировать МПК в динамике.

ТПМ – препарат нового поколения, обладающий разнонаправленным механизмом действия на эпилептогенез: он является блокатором вольтаж-зависимых натриевых каналов, усиливает ГАМК-трансмиссию, уменьшает влияние глутамата, является слабым ингибитором карбоангидразы и индуктором некоторых изоферментов цитохрома P450 в дозировке свыше 200 мг/сут (см. табл. 2, 3). Ингибирование карбоангидразы может привести к развитию метаболического ацидоза, который увеличивает активность остеокластов и таким образом приводит к снижению МПК [52]. Также при приеме ТПМ описано развитие гипергомоцистеинемии и дефицита витамина B₁₂ [53]. Гомоцистеин может оказывать неблагоприятное воздействие на костную ткань путем увеличения активности остеокластов и снижения активности остеобластов [53]. Сообщалось о повышении риска переломов в 2–4 раза у лиц с высоким уровнем гомоцистеина по сравнению с лицами с низкой его концентрацией. Этот риск не зависел от МПК и от других факторов риска. Неизменный синтез 1,25(OH)₂D₂ у пациентов, принимающих ТПМ, может поддерживать гомеостаз кальция за счет увеличения кишечной абсорбции и повышения мобилизации кальция в костную ткань, что может до определенной степени компенсировать низкие уровни кальция в сыворотке крови. В работе J. Zhang и соавт. [54] описаны изменение содержания в сыворотке крови кальция и фосфора и снижение МПК на фоне терапии ТПМ. При изучении гендерных аспектов влияния терапии ТПМ показано его большее воздействие на МПК у женщин в пременопаузе [55].

ЛЕВ – современный ПЭП, характеризующийся широким спектром терапевтической активности и низкой частотой серьезных нежелательных явлений [5, 56–58]. Основными механизмами его действия являются: регуляция выброса нейротрансмиттеров в синаптическую щель путем связывания с гликопротеином синаптических везикул SV2A, содержащимся в сером веществе головного и спинного мозга; модуляция ГАМКергических и глициновых рецепторов, снижающих возбудимость нейрона [59]; блокирование эпилептических разрядов, вызванных бикукуллином и активацией NMDA-рецепторов [60].

Было проведено несколько исследований, оценивающих влияние терапии ЛЕВ на МПК. В работе H. Ali и соавт. [61] не выявлено неблагоприятного влияния на МПК у 16 взрослых пациентов на фоне монотерапии ЛЕВ, что объяснялось отсутствием индуцирующего воздействия препарата на ферменты печени. Но экспериментальное исследование на крысах показало, что ЛЕВ может уменьшать прочность шейки бедренной кости без изменения костной массы [62]. В недавнем ретроспективном исследовании S. Beniczky и соавт. [63], в которое было включено 168 пациентов с эпилепсией на фоне монотера-

Таблица 3. Влияние энзим-индуцирующих ПЭП на различные изоферменты системы цитохром P450 (по [19])

ПЭП	Изоферменты системы цитохрома P450, индуцированные ПЭП
КБЗ	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP 24
ОКС	CYP3A4/5
ФБ	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP 24
ФТ	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, CYP 3A11, CYP 3A4/5, CYP 24
ТПМ	CYP3A4/5
ВК	CYP2A6, CYP3A4, CYP 24

пии различными ПЭП, выявлено уменьшение МПК у пациентов, получающих ЛЕВ: из 17 пациентов с эпилепсией снижение МПК отмечалось у 14 (70%) больных, принимающих ЛЕВ. Однако недостатками данного исследования являются малое число наблюдений и отсутствие измерения МПК до начала приема ПЭП. В современных исследованиях, оценивающих влияние монотерапии ЛЕВ на МПК и маркеры костного метаболизма у крыс, отмечается снижение МПК в шейке бедра, уменьшение маркеров костного образования (остеопротегерина – OPG) и увеличение маркеров костной резорбции (С-терминального телопептида коллагена I типа – ICTP); остальные параметры, такие как уровень общего кальция, витамина D, не отличались от контрольной группы [64, 65].

Монотерапия габапентином может привести к потере костной массы в поясничном отделе позвоночника [10, 33]. При терапии ЛТД не описано значительного влияния на костный метаболизм [35, 66]. В экспериментальном исследовании А. Takahashi и соавт. [67] показано значительное снижение МПК в метафизе и диафизе большеберцовой кости и повышение уровня сывороточного пиридинолина (pyridinoline – PYD) на фоне приема ЗНС у крыс.

Доказано, что политерапия и длительность лечения ПЭП являются факторами риска снижения МПК [5, 35, 68, 69], увеличения риска развития переломов и других нежелательных явлений, которые негативно влияют на качество жизни больных эпилепсией [59, 70]. В исследовании G. El-Hajj Fuleihan и соавт. [33] показано снижение МПК на фоне политерапии, при этом наибольшая потеря костной ткани отмечена в случае использования ПЭП, являющихся индук-

кторами системы цитохрома P450. Однако отдельные авторы отмечают незначительное увеличение риска переломов у пациентов, использующих политерапию ПЭП, по сравнению с монотерапией [71]. Продолжительность лечения отрицательно влияет на МПК, являясь одним из факторов риска развития остеопении и ОП. P.C. Souverein и соавт. [72] указывают на то, что прием ПЭП более 12 лет значительно увеличивает риск переломов, который при длительном приеме был выше у женщин и не зависел от типа ПЭП: в равной степени отмечено снижение МПК при приеме как индукторов, так и ингибиторов системы цитохрома P450 [73].

По данным отечественных авторов, снижение МПК (остеопения и ОП) находится в прямой зависимости от длительности заболевания и проводимой противоэпилептической терапии. Применение индукторов системы цитохрома P450 и политерапии повышает риск развития костных потерь [5] и усугубляет нарушения кальциевого гомеостаза, приводя к вторичному гиперпаратиреозу и развитию остеопении [9].

Таким образом, проблема влияния ПЭП на МПК пациентов, страдающих эпилепсией, требует дальнейшего углубленного изучения с целью определения основных факторов риска снижения МПК, выделения групп риска для осуществления мониторинга биохимических маркеров костного метаболизма и своевременной коррекции противоэпилептической терапии, проведения превентивных мероприятий по минимизации негативного влияния ПЭП, снижения риска переломов у данного контингента больных, что, безусловно, будет способствовать улучшению качества и продолжительности жизни больных эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

- Sato Y, Kondo I, Ishida S, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology*. 2001;57:445-9. doi: 10.1212/WNL.57.3.445
- Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs*. 2007;67:1265-89. doi: 10.2165/00003495-200767090-00003
- Mintzer S, Voppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia*. 2006;47:510-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00460.x
- Ketter TA, Wang PW, Becker OV, et al. The diverse roles of anticonvulsants in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2003;15:95-108. doi: 10.3109/10401230309085675
- Антонюк МВ. Дифференцированный подход к диагностике и лечению эпилепсии у женщин в климактерии: Дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2009 [Antonyuk MV. *Differentsirovannyi podkhod k diagnostike i lecheniyu epilepsii u zhenshchin v klimakterii*: Diss. ... dokt. med. nauk [Differentiated approach to the diagnosis and treatment of epilepsy in women in menopause: Diss. ... Doct. Med. Sci.]. Moscow; 2009].
- Feldkamp J, Becker A, Witte OW, et al. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density – evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108:37-43.
- Korinthenberg R, Bukart P, Woefle C, et al. Pharmacology, efficacy and tolerability of potassium bromide in childhood Epilepsy. *J Child Neurol*. 2007;22:414-8. doi: 10.1177/0883073807302758
- Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, et al. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol*. 2005;57:252-7. doi: 10.1002/ana.20378
- Айламазян ЭК, редактор. Гинекология от пубертата до постменопаузы. Москва: МЕДпрессинформ; 2007. 495 с. [Ailamazyan EK, editor. *Ginekologiya ot pubertata do postmenopauzy* [Gynecology from puberty to menopause]. Moscow: MEDpressinform; 2007. 495 p.]
- Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol*. 2002;59:16-78. doi: 10.1001/archneur.59.5.781
- Зоткин ЕГ, Косульникова ЕН. Остеопороз: от организации помощи больным к лечению. Медлайн-Экспресс. 2007;1(190):56-9 [Zotkin EG, Kosul'nikova EN. Osteoporosis: from the organization of care for patients to treatment. *Medlain-Ekspress*. 2007;1(190):56-9 (In Russ.)].
- Campos LMA, Liphau BL, Silva CAA, et al. Osteoporosis in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(6):481-8. doi: 10.2223/jped.1107
- Kaufman KR, Kugler SL, Sachdeo RC. Tiagabine in the management of postencephalitic epilepsy and impulse control disorder. *Epilepsy Behav*. 2002;(3):190-4. doi: 10.1006/ebbeh.2002.0319
- Landmark CJ. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs*. 2008;22:27-47. doi: 10.2165/00023210-200822010-00003
- Sussman N, Ettinger AB. Psychotropic properties of antiepileptic drugs. In: Ettinger AB, Kanner AM, editors. *Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. P. 67-82.
- Schacht E, Richey F, Reginster JY. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005;5(3):273-84.
- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D

- sufficiency, and calcium intake. *JAMA*. 2005;294(18):2336-41. doi: 10.1001/jama.294.18.2336
18. Holic MF. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D - new horizons for the 21 century. *Am J Clin Nutr*. 1994;60:610-30.
19. Pack AM. Treatment of epilepsy to optimize bone health. *Curr Treat Options Neurol*. 2011; 13(4):346-54. doi: 10.1007/s11940-011-0133-x
20. Pascucci JM, Robert A, Nguyen M, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest*. 2005;115:177-86. doi: 10.1172/JCI21867
21. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab (Lond)*. 2006;3:36. doi: 10.1186/1743-7075-3-36
22. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*. 2004;19:270-8. doi: 10.1359/jbmr.0301240
23. Koch HU, Kraft D, von Herrath D, Schaefer K. Influence of diphenylhydantoin and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. *Epilepsia*. 1972;13:829. doi: 10.1111/j.1528-1157.1972.tb05167.x
24. Mosekilde L, Hansen HH, Christensen MS, et al. Fractional intestinal calcium absorption in epileptics on anticonvulsant therapy. Short-term effect of 1,25 dihydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol. *Acta Med Scand*. 1979;205:405. doi: 10.1111/j.0954-6820.1979.tb06073.x
25. Takahashi A, Onodera K, Shinoda H, Mayanagi H. Phenytoin and its metabolite, 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin, show bone resorption in cultured neonatal mouse calvaria. *Jpn J Pharmacol*. 2000;82:82. doi: 10.1254/jjp.82.82
26. Onodera K, Takahashi A, Sakurada S, Okano Y. Effects of phenytoin and/or vitamin K2 (menatetrenone) on bone mineral density in the tibiae of growing rats. *Life Sci*. 2002;70:15-33. doi: 10.1016/S0024-3205(01)01522-3
27. Vernillo AT, Rifkin BR, Hauschka PV. Phenytoin affects osteocalcin secretion from osteoblastic rat osteosarcoma 17/2.8 cells in culture. *Bone*. 1990;11:309. doi: 10.1016/8756-3282(90)90085-D
28. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Homocysteine and bone loss in epilepsy. *Seizure*. 2007;16:22. doi: 10.1016/j.seizure.2006.10.001
29. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term antiepileptic drug therapy. *Pediatr Int*. 2002;44:247-53. doi: 10.1046/j.1442-200X.2002.01561.x
30. Tekgul H, Serdaroglu G, Huseyinov A, Gökben S. Bone mineral status in pediatric outpatients on antiepileptic drug monotherapy. *J Child Neurol*. 2006;21:411-4.
31. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics and sedatives and risk of fractures: effects of half-life. *Calcif Tissue Int*. 2008;82: 34-43. doi: 10.1007/s00223-007-9095-0
32. Pack AM, Morrell MJ, Randall A, et al. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology*. 2008;29:1586-93. doi: 10.1212/01.wnl.0000310981.44676.de
33. El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, et al. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone*. 2008;43:149-55. doi: 10.1016/j.bone.2008.03.002
34. Petty SJ, Paton LM, O'Brien TJ, et al. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology*. 2005;65:1358-65. doi: 10.1212/01.wnl.0000180910.72487.18
35. Kim SH, Lee JW, Choi KG, et al. A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Behav*. 2007;10:291-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.11.007
36. Tjellessen L, Christiansen C. Serum vitamin D metabolites in epileptic patients treated with 2 different anti-convulsants. *Acta Neurol Scand*. 1982;66:335-41. doi: 10.1111/j.1600-0404.1982.tb06853.x
37. Kumandas S, Koklu E, Gemes H, et al. Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density, IGF-I and IGFBP-3. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(4):529-34.
38. Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia*. 2002;43:1488-92. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.13002.x
39. Verrotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in epileptic patients treated with carbamazepine. *Ann Neurol*. 2000;47(3):385-8. doi: 10.1002/1531-8249(200003)47:3<385::AID-ANA18>3.0.CO;2-W
40. Селютин ТВ. Состояние минеральной плотности костной ткани у больных эпилепсией: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2008 [Selyutina TV. *Sostoyanie mineral'noi plotnosti kostnoi tkani u bol'nykh epilepsiei: Diss. ... kand. med. nauk* [Features of bone mineral density in patients with epilepsy: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2008].
41. Заседателева ИЮ. Особенности минерального обмена и гормонального статуса у больных эпилепсией: Дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2005 [Zasedateleva IYu. *Osobennosti mineral'nogo obmena i gormonal'nogo statusa u bol'nykh epilepsiei: Diss. ... kand. med. nauk* [Features of mineral metabolism and hormonal status in patients with epilepsy: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. St. Petersburg; 2005].
42. Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, et al. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res*. 1994;9:631-7.
43. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, et al. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology*. 2004;62:2051-7. doi: 10.1212/01.WNL.0000125185.74276.D2
44. Stephen LJ, Sills GJ, Leach JP, et al. Sodium valproate versus lamotrigine: a randomized comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;75:9122-9. doi: 10.1016/j.eplesyres.2007.04.009
45. Pack AM, Olarte LS, Morrell MJ, et al. Bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2003;4(2):169-74. doi: 10.1016/S1525-5050(03)00036-2
46. Boluk A, Guzelipek M, Savli H, et al. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. *Pharmacol Res*. 2004;50:93-7. doi: 10.1016/j.phrs.2003.11.011
47. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol*. 2006;35:177-81. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.03.004
48. Erbayat Altay E, Serdaroglu A, Tümer L, et al. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:33-9. doi: 10.1515/JPEM.2000.13.7.933
49. Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroglu A, et al. Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine. *Pediatr Neurol*. 2008;39:266-71. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.001
50. Andreasen AH, Brosen K, Damkier P. A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on cyp3a4. *Epilepsia*. 2007;48:490-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.00924.x
51. Cetinkaya Y, Kurtulmus YS, Tutkavul K, Tireli H. The effect of oxcarbazepine on bone metabolism. *Acta Neurol Scand*. 2009;120: 170-5. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01148.x
52. Mirza N, Marson AG, Pirmohamed M. Effect of topiramate on acidbase balance: extent, mechanism and effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68:655-61. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03521.x
53. Vacek TP, Kalani A, Voor MJ, et al. The role of homocysteine in bone remodeling. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:579-90. doi: 10.1515/cclm-2012-0605
54. Zhang J, Wang KX, Wie Y, et al. Effect of topiramate and carbamazepine on bone metabolism in children with epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chin J Contemp Paediatr*. 2010;12:96-8 (In Chin.).
55. Heo K, Rhee Y, Lee HW, 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;52:1884-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03131.x
56. Cereghino JJ, Biton Y, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial.

- Neurology*. 2000;55:236-42. doi: 10.1212/WNL.55.2.236
57. Карлов ВА, Власов ПН. Результаты двухлетнего применения кеппры для лечения эпилепсии у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(7):24-30 [Karlov VA, Vlasov PN. The results of the two-year use of Keppra in the treatment of epilepsy in adults. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(7):24-30 (In Russ.)].
58. Карлов ВА, Власов ПН, Комелькова ЕГ, Шахабасова ЗС. Длительная монотерапия леветирацетамом парциальной эпилепсии у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(2):15-20 [Karlov VA, Vlasov PN, Komel'kova EG, Shakhabasova ZS. Long-term monotherapy with levetiracetam partial epilepsy in adults. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;(2):15-20 (In Russ.)].
59. Dooley M, Plosker GL. Levetiracetam: a review of its adjunctive use in the management of partial onset seizures. *Drugs*. 2000;60:871-93. doi: 10.2165/00003495-200060040-00004
60. Blais L, Sheehy O, St Hilaire JM, et al. Economic evaluation of levetiracetam as an add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:493-503. doi: 10.2165/00019053-200523050-00008
61. Ali II, Horrigan T, Kellough L, Tietjen GE. Measurement of bone mineral density in patients on levetiracetam monotherapy. *Am Epilepsy Soc Abstr*. 2006;(2):150.
62. Nissen-Meyer LS, Svalheim S, Tauboll E, et al. Levetiracetam, phenytoin, and valproate act differently on rat bone mass, structure, and metabolism. *Epilepsia*. 2007;48:1850-60. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01176.x
63. Beniczky SA, Viken J, Jensen LT, Andersen NB. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. *Seizure*. 2012;21:471-2. doi: 10.1016/j.seizure.2012.04.002
64. Fekete S, Simko J, Gradosova I, et al. The effect levetiracetam on rat bone mass, structure and metabolism. *Epilepsy Res*. 2013;13:217-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.08.012
65. Aksoy D, Atakli D, Apraci B, et al. Effect of oxcarbazepine and levetiracetam as a monotherapy on calcium and vitamin D metabolism. Abstract from the 11 European Congress on Epileptology, Stockholm, Sweden; Jun 29-Jul 3 2014. *Epilepsia*. 2014;55(Suppl 2):44.
66. Sheth RD, Hermann BP. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2007;37:250-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.05.018
67. Takahashi A, Onodera K, Kamei J, et al. Effects of chronic administration of zonisamide, an antiepileptic drug, on bone mineral density and their prevention with alfacalcidol in growing rats. *J Pharmacol Sci*. 2003;91:313-8. doi: 10.1254/jphs.91.313
68. Morijiri Y, Sato T. Factors causing rickets in institutionalised handicapped children on anti-convulsant therapy. *Arch Dis Child*. 1981;56:446-9. doi: 10.1136/adsc.56.6.446
69. Phabphal K, Geater A, Leelawattana R, et al. Prevalence and risk factors of low bone mineral density and 25-hydroxyvitamin D status in young healthy epileptic adult patients in a tropical Asian country taking antiepileptic drug. *Bone*. 2009;45:232-7. doi: 10.1016/j.bone.2009.04.235
70. Воронкова КВ, Петрухин АС, Пылаева ОА, Холин АА. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия (руководство для врачей). Москва: БИНОМ; 2008. 191 с. [Voronkova KV, Petrukhin AS, Pylaeva OA, Kholin AA. *Ratsional'naya antiepilepticheskaya farmakoterapiya (rukovodstvo dlya vrachei)* [Rational antiepileptic pharmacotherapy (manual for physicians)]. Moscow: BINOM; 2008. 191 p.]
71. Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY, Tomson T. Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43:768-72. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.15801.x
72. Sovereign PC, Webb DJ, Weil JG, et al. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology*. 2006;66:1318-24. doi: 10.1212/01.wnl.0000210503.89488.88
73. Blum D. Total impact of epilepsy: biological, psychological, social, and economic aspects. *Barrow Quarterly*. 1999;15:1-20.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.