



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

WPŁYW WYBRANYCH LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH NA MĘSKI UKŁAD PŁCIOWY

THE EFFECT OF SELECTED ANTI-EPILEPTIC DRUGS ON THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Iwona Rotter

Zakład Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Żołnierska 54, 71-210 Szczecin

Autor do korespondencji/corresponding author: Iwona Rotter, Zakład Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Żołnierska 54, 71-210 Szczecin;

iwonarotter@pum.edu.pl

Otrzymano/received: 12.12.2017 r. Zaakceptowano/accepted: 30.12.2017 r.



Iwona Rotter – dr hab. n. med., absolwentka Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (1994 r.), lekarz ze specjalizacją I° w zakresie rehabilitacji medycznej, specjalista neurolog. Od 1998 r. zatrudniona w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie (PUM). Pracuje jako konsultant neurolog w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 2 PUM. Pełni funkcję kierownika Zakładu Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej PUM. Autorka i współautorka licznych publikacji naukowych. Członek Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Polskiego Towarzystwa Rehabilitacji, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej.

Zainteresowania badawcze: rehabilitacja w chorobach neurologicznych, kardiologicznych i geriatry, problematyka starzenia się ze szczególnym uwzględnieniem procesu starzenia się mężczyzn.

Iwona Rotter – MD, PhD, graduate of the Pomeranian Medical University in Szczecin (1994), doctor with I° specialization in the field of medical rehabilitation, specialist neurologist. From 1998 employed at the Pomeranian Medical University in Szczecin. She works as a consultant in neurology at University Hospital No. 2 in Szczecin and as a head of the Department of Medical Rehabilitation and Clinical Physiotherapy in Szczecin. First author and co-author of many scientific publications. She is a member of Polish Neurological Society, Polish Society of Andrology, Polish Society of Rehabilitation, and Polish Society of Family Medicine. Research interests: rehabilitation in neurological diseases, cardiology and geriatrics, the issue of aging with particular emphasis on the aging process of men.

Streszczenie

Padaczka jest jedną z częstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego wymagającą często wieloletniego leczenia. Celem pracy jest przedstawienie na podstawie przeglądu literatury wpływu wybranych leków przeciwpadaczkowych (LPP) na męski układ płciowy. Opublikowane badania dowodzą, że tzw. stare LPP mogą wpływać negatywnie zarówno na funkcje seksualne, stężenie hormonów płciowych, jak i parametry seminologiczne. Leki nowych generacji wydają się mieć mniej działań negatywnych w tym zakresie, aczkolwiek istnieje mało badań oceniających ten problem, a te, które są dostępne, prowadzone były wśród małej liczby pacjentów. Stąd też konieczne są dalsze badania oceniające wpływ LPP na męski układ płciowy.

Słowa kluczowe: padaczka, mężczyźni, leki przeciwpadaczkowe, hormony płciowe

Abstract

Epilepsy is one of the more frequent diseases of the central nervous system that often requires long-term treatment. The aim of the work is to present, on the basis of literature review, the influence of selected anti-epileptic drugs (LPP) on the male reproductive system. Published research proves that so-called „old” LPP may affect the sexual function, sex hormone levels and semen quality. New generation drugs appear to have not much negative effects in this area, although there are only few studies assessing this problem, and those that are available have been conducted among a small number of patients. Therefore, further studies are needed to assess the relationships between LPP and male reproductive system.

Key words: epilepsy, men, anti-epileptic drugs, sex hormones

Skróty / Abbreviations

CBZ – karbamazepina (ang. *carbamazepine*), DHEA – siarczan dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone*), FBM – felbamat (ang. *felbamate*), FSH – hormon folikulotropowy, folikulotropina (ang. *follicle-stimulating hormone*), GABA – kwas γ -aminomasłowy (ang. *γ -aminobutyric acid*), GBP – gababentyna (ang. *gabapentin*), OCBZ – okskarbamazepina (ang. *oxcarbazepine*), LCM – lakozamid (ang. *lacosamide*), LEV – lewetiracetam (ang. *levetiracetam*), LH – hormon lutemizujący, lutropina (ang. *lutening hormone*), LTG – lamotrygina (ang. *lamotrigine*), LPP – leki przeciwpadaczkowe (ang. *anti-epileptic drugs*), PGB – pregabalina (ang. *pregabalin*), OR, iloraz ryzyka / szans (ang. *odds ratio*), OUN – ośrodkowy układ nerwowy (łac. *systema nervosum centrale*), SHBG – białko wiążące hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), SUDEP – nagły niespodziewany zgon u osoby chorującej na padaczkę (ang. *sudden unexpected death in epilepsy*), TGB – tiagabina (ang. *tiagabine*), TPM – topiramant (ang. *topiramate*), VGB – wigabatryna (ang. *vigabatrin*), VPA – walproinian (ang. *valproate*), ZNS – zonisamid (ang. *zonisamide*)

Padaczka jest jedną z częstszych przewlekłych chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN, łac. *systema nervosum centrale*). To wieloetiologiczny zespół chorobowy charakteryzujący się występowaniem nawracających spontanicznych napadów padaczkowych. Wskaźniki umieralności u osób z padaczką są 2–4-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej, z tego 15% jest bezpośrednio związanych z napadami padaczkowymi lub wypadkami podczas tych napadów ([Halczuk i wsp., 2015](#)).

Dane epidemiologiczne wskazują, że wskaźnik rozpoznania tej choroby w populacji wynosi około 1%. Szacuje się, że w Polsce na padaczkę choruje 300–400 tys. osób. Średni wskaźnik zachorowalności ocenia się na 50–70/100 tys./rok. Zachorowalność jest związana z wiekiem – najczęściej choroba zaczyna się przed 10. r.ż., drugi szczyt zachorowań przypada po 65. r.ż. W odniesieniu do płci choroba ta występuje częściej u mężczyzn, u których też statystycznie częściej występuje ryzyko nagłego niespodziewanego zgonu (SUDEP ang. *sudden unexpected death in epilepsy*) ([Jędrzejczak, 2012](#)).

Badania wskazują, że chorzy z padaczką charakteryzują się wyraźnie niższą jakością życia, częstszym występowaniem depresji, a także prób samobójczych ([Bosak i wsp., 2012](#); [Jędrzejczak, 2012](#)). Nierzadko mają problemy z podjęciem aktywności zawodowej, nie mogą realizować części swoich zainteresowań, uprawiać wielu sportów, mają problemy z uzyskaniem amatorskiego prawa jazdy, aczkolwiek znowelizowane w 2011 r. Rozporządzenie Ministra Zdrowia (Dz U nr 88/2011) pozwala na posiadanie takiego prawa jazdy u osób z dobrze kontrolowaną padaczką. Choroba ta wiąże się ze stygmatyzacją mimo wielu działań mających na celu edukację społeczeństw. Badania wykazują, że osoby z padaczką deklarują wyraźnie niższą satysfakcję

z życia seksualnego, jak też i zmniejszoną płodność, na co znaczący wpływ mają zarówno czynniki psychologiczne, zmiany w OUN, jak też przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych (LPP, ang. *anti-epileptic drugs*) ([Isojärvi, 2008](#); [Jędrzejczak, 2008](#)).

Systematyczny postęp w medycynie i farmakoterapii sprawił, że obecnie stosowane leczenie padaczki pozwala większości chorych na uwolnienie się od napadów lub przynajmniej na znaczną redukcję częstości napadów. Bardzo istotny wpływ na efekt leczenia ma także styl życia chorego, w tym przede wszystkim systematyczne przyjmowanie leków, odpowiednia liczba godzin snu, regularny tryb życia, unikanie sytuacji stresowych, znaczne ograniczenie spożywania alkoholu. Jednym z podstawowych problemów w epileptologii, któremu wciąż poświęca się bardzo wiele uwagi, jest dobór właściwego leczenia: skutecznego i zarazem bezpiecznego dla kobiet w okresie rozrodczym. Natomiast stosunkowo rzadko porusza się problem bezpieczeństwa leczenia przeciwpadaczkowego w aspekcie męskich funkcji rozrodczych. Dostępne publikacje dotyczące związków LPP z zaburzeniami funkcjonowania męskiego układu płciowego wskazują na niekorzystny efekt ich działania w odniesieniu do stężenia testosteronu, libido, erekcji, czy też parametrów nasienia, a w efekcie płodności ([Asadi-Pooya i wsp., 2015](#); [Isojärvi, 2008](#); [Jędrzejczak, 2008](#); [Woroń i Kostka-Trąbka, 2005](#)). Badania wskazują, że znaczenie ma dawka leku, zestawienia LPP oraz czas przyjmowania ([Asadi-Pooya i wsp., 2015](#); [Calabrò i wsp., 2012](#); [Isojärvi, 2008](#)). Biorąc pod uwagę przewlekłość choroby, należy zauważyć, że czas trwania leczenia zazwyczaj jest długotrwały – chorzy przyjmują leki kilka, kilkanaście, a nawet kilkadziesiąt lat. Wielu chorych wymaga stosowania politerapii, która z jednej strony

przyczynia się do redukcji napadów, ale z drugiej wiąże się z większym ryzykiem skutków ubocznych, w tym tych, które dotyczą układu płciowego.

Obecnie w Polsce do leków pierwszego wyboru dobie-ranych w zależności od rodzaju napadów należą walpro-iniany (VPA, ang. *valproate*), karbamazepina (CBZ, ang. *carbamazepine*), okskarmazepina (OCBZ, ang. *oxcarbazepine*), lamotrygina (LTG, ang. *lamotrigine*), lewetiracetam (LEV, ang. *levetiracetam*). Do leków drugiego wyboru stosowanych w kolejnej monoterapii lub w politerapii należą: lakozamid (LCM, ang. *lacosamide*), topiramamat (TPM, ang. *topiramate*), pregabalina (PGB, ang. *pregabalin*), zonisamid (ZNS, ang. *zonisamide*), gabapentyna (GBP, ang. *gabapentin*), tiagabina (TGB, ang. *tiagabine*), wigabatryna (VGB, ang. *vigabatrin*), felbamat (FBM, ang. *felbamate*). Należy podkreślić, że niektóre z LPP znajdują zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego (np. karbamazepina, gabapentyna, pregabalina), czy też w terapii schorzeń psychiatrycznych (np. walproiniany, karbamazepina, lamotrygina). Nieliczne publikacje przedstawiają badania dotyczące ich wpływu na seksualność i płodność u mężczyzn.

Walproiniany: kwas walproinowy i walproinian sodu

Mechanizm działania VPA polega na zwiększaniu stę-żenia kwasu γ -aminomasłowego (GABA, ang. *γ -aminobutyric acid*) w synapsach, co opóźnia reaktywację kanałów sodowych, blokuje wyładowania i zmniejsza pobudliwość błony neuronu. Walproiniany są inhibitorami enzymów wątrobowych. Jako leki przeciwdrgawkowe są bardzo dobrze oceniane, jednak ich stosowanie wiąże się z ryzykiem skutków ubocznych. Nie zaleca się podawania ich kobietom w wieku rozrodczym z uwagi na możliwy niekorzystny wpływ na płód, poza sytuacjami, gdy korzyści przewyższają ryzyko. U mężczyzn leczonych VPA znacznie rzadziej niż w przypadku leczenia karbamazepiną stwierdza się zaburzenia hormonalne. Najczęściej obserwuje się zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) i zwiększenie stężenia androstendionu (Jędrzejczak, 2012). Badania seminologiczne wskazują, że VPA mogą zmniejszać ruchliwość plemników, a ponadto w badaniu na modelu zwierzęcym stwierdzono zmniejszenie masy jąder i najądrzy (Nishimura i wsp., 2000). Isojärvi (2008) wykazał w grupie 16 mężczyzn leczonych VPA w badaniu ultrasonograficznym istotnie mniejszą objętość jąder w porównaniu z grupą kontrolną.

Karbamazepina

Lek jest induktorem enzymów wątrobowych. Działanie CBZ polega na stabilizacji zależnych od potencjału kanałów sodowych. U mężczyzn leczonych CBZ obserwuje się zmniejszone stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA, ang. *dehydroepiandrosterone*),

podwyższone stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*), zmniejszone stężenie biodostępnego testosteronu, wyższe stężenie hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) i FSH (Asadi-Pooya i wsp., 2014; Isojärvi, 2008; Najafi i wsp., 2012; Svalheim i wsp., 2015). Uważa się, że zmiany w stężeniach hormonów i wzrost stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) są związane z indukcją enzymów wątrobowych. Karbamazepina wpływa na metabolizm witaminy D, przyczyniając się do obniżania gęstości tkanki kostnej i wzrostu ryzyka złamań (iloraz ryzyka – OR:1.18) (Svalheim i wsp., 2015). Badania wykazują, że u mężczyzn leczonych CBZ występuje obniżone libido i mniejsza satysfakcja z życia seksualnego, co wiąże się z obniżonym stężeniem biodostępnego testosteronu. Ponadto lek może powodować zaburzenia erekcji (Woroń i Kostka-Trąbka, 2005). W krótkim okresie od rozpoczęcia leczenia już u 13% mężczyzn pojawiają się problemy z funkcjami seksualnymi (Svalheim i wsp., 2015). U leczonych CBZ obserwuje się zmienione parametry nasienia: nieprawidłowości w koncentracji plemników, ich morfologii i ruchliwości (Asadi-Pooya i wsp., 2015).

Okskarmazepina

Okskarmazepina jest ketonowym analogiem karbamazepiny charakteryzującym się większym profilem bezpieczeństwa. Mikkonen i wsp. (2004) badając 12 chłopców i młodych mężczyzn leczonych OCBZ, nie stwierdzili wpływu leku na stężenie hormonów płciowych. Badania prowadzone na modelu zwierzęcym wykazały minimalnie negatywny wpływ na dojrzewanie jąder (Cansu i wsp., 2011). Te nieliczne obserwacje sugerują brak istotnego wpływu na męskie funkcje rozrodcze, wobec tego lek wydaje się być zdecydowanie korzystniejszy w leczeniu mężczyzn z epilepsją w porównaniu z jego prekursorem CBZ.

Lamotrygina

Mechanizm przeciwpadaczkowego działania LTG polega na stabilizacji zależnych od potencjału kanałów sodowych. Lek jest bezpieczny dla kobiet ciężarnych. W odniesieniu do mężczyzn nie stwierdzono jego negatywnego wpływu na funkcje reprodukcyjne i stężenie hormonów płciowych (Herzog i wsp., 2004; Svalheim i wsp., 2009). W piśmiennictwie podkreśla się, że LTG wpływa korzystnie na funkcje seksualne mężczyzn w postaci wzrostu libido (u osób z padaczką jest często obniżone) i większej satysfakcji z życia z seksualnego. Wobec tego Bauer i Klingmüller (2008) stwierdzili, że terapia LTG jest dobrym wyborem u mężczyzn z padaczką. Natomiast badanie przeprowadzone na modelu zwierzęcym wykazało pogorszenie parametrów nasienia oraz stężenia hormonów płciowych u szczurów poddanych działaniu LTG (Daoud i wsp., 2004).

Lewetiracetam

Lewetiracetam jest obecnie w Polsce jednym z częściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych, zarówno w monoterapii, jak i politerapii. Lek wykazuje korzystny poziom bezpieczeństwa, wchodzi w nieliczne interakcje z innymi lekami. Uważany jest za lek bezpieczny u kobiet ciężarnych. W 2016 r. opublikowano wyniki badania oceniającego wpływ LEV stosowanego w monoterapii na parametry nasienia i stężenie hormonów płciowych u mężczyzn między 15. a 45. r.ż. (*Ceylan i wsp., 2016*). Wyniki tego badania wskazują, że parametry nasienia pogarszają się w ciągu pierwszych miesięcy leczenia, natomiast nie stwierdza się istotnych zmian w stężeniu hormonów płciowych. Autorzy tłumaczą ten fakt wpływem leku na układ GABA-ergiczny, którego receptor – GABA_A – receptor A kwasu γ -aminomasłowego (ang. *γ -aminobutyric acid receptor A*), znajduje się w jądrach. *Calabrò i wsp. (2012)* opisali przypadki dwóch mężczyzn, u których w trakcie leczenia LEV zaobserwowano zmniejszenie libido, jednakże może to być raczej związane z wystąpieniem depresji, która może występować u osób leczonych tym lekiem jako objaw niepożądany (*Calabrò i wsp., 2012*). Inne badania nie wykazały wpływu LEV na funkcje seksualne i hormonalne u mężczyzn (*Bauer i Klingmüller, 2008*).

Lakozamid

Lek ten zyskał w Polsce dużą popularność z uwagi na dobry efekt terapeutyczny w politerapii padaczki. Do tej pory nie opublikowano żadnych badań dotyczących jego możliwego wpływu na męski układ płciowy

Topirammat

W piśmiennictwie dostępne są nieliczne badania oceniające związki TPM z męskimi funkcjami rozrodczymi. Leczenie TPM nie wpływa na stężenie hormonów płciowych, natomiast może przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń erekcji o podłożu naczyniowym (*Civardi i wsp., 2012*). Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że podawanie TPM powoduje zaburzenia spermatogenezy i ruchliwości plemników, zmniejszenie stężenia testosteronu oraz zmniejszenie liczby ciąż (*Otoom i wsp., 2004*).

Pregabalina

Pregabalina obecnie znajduje przede wszystkim zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego. Skuteczna jest też w terapii zaburzeń lękowych. Opublikowane w 2015 r. badanie obejmujące 111 ochotników przyjmujących przez 12 tygodni pregabalinę PGB w dawce 600 mg/dobę nie

Tabela 1. Wpływ wybranych leków przeciwpadaczkowych na układ płciowy męski

Lek	Działanie	Piśmiennictwo
Walproiniany	↑ FSH, ↓ androstendionu (ludzie); ↓ ruchliwości plemników (zwierzęta); ↓ masy jąder i najądrzy (zwierzęta); ↓ objętości jąder (ludzie)	<i>Jędrzejczak, 2012;</i> <i>Nishimura i wsp., 2000;</i> <i>Isojärvi, 2008</i>
Karbamazepina	↓ testosteronu, ↑ LH, ↑ FSH (ludzie); ↓ libido, zaburzenia erekcji (ludzie); pogorszenie parametrów nasienia: ↓ koncentracji, ruchliwości i morfologii plemników (ludzie);	<i>Isojärvi, 2008;</i> <i>Asadi-Pooya i wsp., 2014;</i> <i>Najafi i wsp., 2012;</i> <i>Svalheim i wsp., 2015;</i> <i>Woroń i Kostka-Trąbka, 2005</i>
Okskarbamazepina	minimalnie negatywny wpływ na dojrzewanie jąder (zwierzęta)	<i>Cansu i wsp., 2011</i>
Lamotrygina	pogorszenie parametrów nasienia: ↓ koncentracji i ruchliwości plemników, ↓ testosteronu (zwierzęta)	<i>Daoud i wsp., 2004</i>
Lewetiracetam	pogorszenie parametrów nasienia: ↓ koncentracji, liczby i ruchliwości i morfologii plemników w ejakulacie (ludzie); brak wpływu na hormony płciowe (ludzie)	<i>Ceylan i wsp., 2016;</i> <i>Bauer i Klingmüller, 2008</i>
Lakozamid	brak badań	
Topirammat	zaburzenia erekcji o podłożu naczyniowym, brak wpływu na hormony płciowe (ludzie); zaburzenia spermatogenezy i ruchliwości plemników, ↓ testosteronu, zmniejszenie liczby ciąż (zwierzęta)	<i>Civardi i wsp., 2012;</i> <i>Otoom i wsp., 2004</i>
Pregabalina	brak wpływ na stężenie hormonów płciowych i spermatogenezę (ludzie)	<i>Sikka i wsp., 2015</i>
Zonisamid	nieprawidłowości morfologiczne gamet męskich (zwierzęta)	<i>Khalil i wsp., 2015</i>
Gabapentin	zaburzenia erekcji, anorgazmia (ludzie); ↓ testosteronu, ↓ masy jąder i najądrzy (zwierzęta)	<i>Perloff i wsp., 2011;</i> <i>Daoud i wsp., 2004;</i> <i>Osuntokun i wsp., 2017</i>
Tiagabina	brak badań	
Wigabatryna	↓ testosteronu, ↓ masy jąder i najądrzy (zwierzęta)	<i>Daoud i wsp., 2004</i>
Felbamat	brak badań	

FSH – hormon folikulotropowy; LH – hormon lutemizujący

wykazało różnic w stężeniu testosteronu, FSH, jak i nie wpływało na spermatogenezę (Sikka i wsp., 2015). Zacytowane badanie jest jak dotąd jedynym weryfikującym wpływ pregabaliny na męski układ płciowy.

Zonisamid

Z uwagi na wysoką cenę i brak refundacji w Polsce lek ten jest rzadko stosowany. Mechanizm działania ZNS polega na stabilizacji neuronalnych błon komórkowych poprzez wpływ na kanały sodowe i wapniowe. Lek nasila również transmisję dopaminergiczną i prawdopodobnie działa neuroprotekcją. Badanie przeprowadzone na szczurach poddanych działaniu ZNS przez Khalil i wsp. (2015) wykazało, że u zwierząt wystąpiły nieprawidłowości morfologiczne gamet męskich i fragmentacja ich DNA. Badacze ci wykazali, że zaburzenia te można zredukować, podając melatoninę. Jest to badanie pionierskie w tym zakresie. Badań prowadzonych wśród mężczyzn obecnie nie ma w dostępnym piśmiennictwie.

Gabapentin

Gabapentin to strukturalny analog GABA charakteryzujący się bardzo dobrą tolerancją i rzadko występującymi objawami ubocznymi, który obecnie częściej znajduje zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego niż

padaczki. Badania prowadzone na szczurach Wistar wykazały, że zwierzęta, którym podawano gabapentin, prezentowały niższe stężenia testosteronu, zmniejszenie masy jąder i najądrzy (Osuntokun i wsp., 2017). Podobne wnioski wypływają z badań Daoud i wsp. (2004). W odniesieniu do mężczyzn badania na niewielkiej liczbie osób wskazują, że GBP może przyczynić się do zaburzeń erekcji i anorgazmii, ale dotyczy to osób starszych (Perloff i wsp., 2011).

Tiagabina

Lek jest stosowany w politerapii padaczki. Jak dotąd nie ma żadnych badań dotyczących jego wpływu na męski układ płciowy.

Wigabatryna

Lek ten jest stosunkowo rzadko stosowany z uwagi na jego możliwy negatywny wpływ na narząd wzroku. Stosuje się go w kolejnych politerapiach padaczek lekoopornych (gdy inne leki nie spełniają oczekiwań). W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących wpływu VGB na funkcje rozrodcze mężczyzn. Jedyna praca przedstawiająca badania na modelu zwierzęcym wskazuje na negatywne skutki podawania leku zarówno w odniesieniu do jąder i najądrzy (zmniejszenie ich masy), nasienia

Table 1. The effect of selected antiepileptic drugs on the male reproductive system

Drug	Effect	References
Valproate	↑ FSH, ↓ androstenedione (humans); ↓ sperm motility (animals); ↓ mass of testes and epididymides (animals); ↓ testicular volume (humans)	Jędrzejczak, 2012; Nishimura et al., 2000; Isojärvi, 2008
Carbamazepine	↓ testosterone, ↑ LH, ↑ FSH (humans); ↓ libido, erectile dysfunction, (humans); reduction of semen parameters: ↓ sperm concentration, motility and morphology (humans)	Isojärvi, 2008; Asadi-Pooya et al., 2014; Najafi et al., 2012; Svalheim et al., 2015; Woroń and Kostka-Trąbka, 2005
Oxcarbazepine	minimal negative impact on testicular maturation (animals)	Cansu et al., 2011
Lamotrigine	reduction of semen parameters: ↓ sperm concentration and motility, ↓ testosterone (animals)	Daoud et al., 2004
Levetiracetam	reduction of semen parameters: ↓ sperm concentration, count, motility and morphology (humans); no effect on sex hormones (humans)	Ceylan et al., 2016; Bauer and Klingmüller, 2008
Lacosamide	no research	
Topiramate	vascular erectile dysfunction, no effect on sex hormones (humans); disorders of spermatogenesis and ↓ sperm motility, ↓ testosterone, reducing the number of pregnancies (animals)	Civardi et al., 2012; Otoom et al., 2004
Pregabalin	no effect on sex hormones and spermatogenesis (humans)	Sikka et al., 2015
Zonisamide	morphological abnormalities of male gametes (animals)	Khalil et al., 2015
Gabapentin	erectile dysfunction, anorgasmia (humans); ↓ testosterone, ↓ mass of testes and epididymides (animals)	Perloff et al., 2011; Daoud et al., 2004; Osuntokun et al., 2017
Tiagabine	no research	
Vigabatrin	↓ testosterone, ↓ mass of testes and epididymides (animals)	Daoud et al., 2004
Felbamate	no research	

FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone

(pogorszenie parametrów morfologicznych), jak i hormonów płciowych (*Daoud i wsp.*, 2004).

Felbamat

Felbamat stosowany jest bardzo rzadko z uwagi na częste i poważne skutki uboczne. Znajduje zastosowanie w ciężkich zespołach padaczkowych np. w zespole Lennox-Gastaut¹, w sytuacjach, gdy inne leki nie były skuteczne. Nie ma obecnie badań, które oceniałyby jego wpływ na męski układ płciowy

Podsumowanie

Pacjenci, u których rozpoczyna się wieloletnie leczenie lekami przeciwpadaczkowymi, zawsze są informowani przez lekarzy neurologów o możliwych skutkach ubocznych terapii. Szczególnie dużą wagę przywiązuje się do wyboru leku u kobiet w wieku rozrodczym, biorąc pod uwagę możliwy negatywny wpływ terapii na płód. Kobiety są szczegółowo informowane o ewentualnym ryzyku. Poza tym prowadzi się edukację mającą na celu uświadomienie, że ciąża u kobiety z padaczką powinna być zaplanowana. W odniesieniu do mężczyzn stosunkowo rzadko informuje się pacjentów o możliwym wpływie leku na funkcje seksualne. Może to być wynikiem tego, że w charakterystyce produktów leczniczych właściwie nie ma informacji o wpływie leku na męskie funkcje rozrodcze, a w dostępnej literaturze medycznej istnieje wyraźny deficyt publikacji w tym zakresie. Wciąż liczba badań, zwłaszcza prowadzona wśród mężczyzn leczonych LPP, jest wysoce niezadowalająca. Te, które są dostępne, często przeprowadzone zostały na małej grupie badanej, nieraz bez randomizacji. Nieco więcej jest badań na modelach zwierzęcych, ale nie zawsze można je odnieść do człowieka. Ponadto brak badań przed włączeniem leczenia, których wyniki byłyby bardzo istotne, gdyż sama padaczka (w zależności od jej przyczyny i lokalizacji ogniska padaczkorodnego) może wiązać się z upośledzeniem funkcji seksualnych i nieprawidłowościami w zakresie hormonów płciowych.

Obecnie najwięcej informacji odnośnie wpływu LPP na męski układ płciowy dotyczy tzw. „starych” LPP: CBZ, VPA. Nowe LPP wymagają dalszych rzetelnych badań w tym zakresie. Wskazane byłyby badania, które oceniają stężenia hormonów płciowych oraz parametry nasienia przed rozpoczęciem leczenia i następnie w trakcie terapii – pozwoliłoby to zobiektywizować wiedzę o wpływie LPP na męski układ płciowy i funkcje seksualne.

1 zespół ciężkich, niejednorodnych encefalopatii padaczkowych charakteryzujących się często opóźnieniem rozwoju umysłowego, lekoopornymi napadami padaczkowymi i zmianami w zapisie elektroencefalograficznym (przyp. red.)

Piśmiennictwo

Asadi-Pooya A.A., Dabbaghmanesh M.H., Ashjazadeh N.: Effects of carbamazepine on male reproductive hormones. *Med J Islam Repub Iran.* 2014, 29, 139. PMID: 25694997.

Asadi-Pooya A., Farazdaghi M., Ashjazadeh N.: Effects of carbamazepine on semen parameters in men with newly diagnosed epilepsy. *Iran J Neurol.* 2015, 14, 168–170. PMID: 26622983.

Bauer J., Klingmüller D.: Which antiepileptic drug for men with epilepsy? A critical epileptological and andrological review. *Nervenarzt.* 2008, 79, 1407–1412. doi: 10.1007/s00115-008-2578-z. PMID: 19023554.

Bosak M., Dudek D., Siwek M.: Depresja u chorych z padaczką. *Psych Pol.* 2012, 5, 891–902.

Calabrò R.S., Italiano D., Mili D., Bramanti P.: Levetiracetam-associated loss of libido and anhedonia. *Epilepsy Behav.* 2012, 24, 283–284. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.03.013. PMID: 22560189.

Cansu A., Ekinci O., Serdaroglu A., Gürgen S.G., Ekinci O., Erdogan D. i wsp.: Effects of chronic treatment with valproate and oxcarbazepine on testicular development in rats. *Seizure.* 2011, 20, 203–207. doi: 10.1016/j.seizure.2010.11.019. PMID: 21169035.

Ceylan M., Yalcin A., Bayraktutan O.F., Karabulut I., Sonkaya A.R.: Effects of levetiracetam monotherapy on sperm parameters and sex hormones: Data from newly diagnosed patients with epilepsy. *Seizure.* 2016, 41, 70–74. doi: 10.1016/j.seizure.2016.06.001. PMID: 27494618.

Civardi C., Collini A., Gontero P., Monaco F.: Vasogenic erectile dysfunction Topiramate-induced. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012, 114, 70–71. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.07.018. PMID: 21868149.

Daoud A.S., Bataineh H., Ootom S., Abdul-Zahra E.: The effect of Vigabatrin, Lamotrigine and Gabapentin on the fertility, weights, sex hormones and biochemical profiles of male rats. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004, 25, 178–183. PMID: 15349082.

Halczuk I., Bielniak E., Tynecka-Turowska M., Rejda K.: Aktywność fizyczna i padaczka. *Zdr Dobrostan.* 2015, 1, 135–142.

Herzog A.G., Drislane F.W., Schomer D.L., Pennell P.B., Bromfield E.B., Kelly K.M. i wsp.: Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2004, 45, 764–768. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.60703.x. PMID: 15230699.

Isojärvi J.: Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure.* 2008, 17, 111–119. doi: 10.1016/j.seizure.2007.11.007. PMID: 18164216.

Jędrzejczak J.: Leczenie padaczki u kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym. *Przew Lek.* 2008, 5, 34–38.

Jędrzejczak J.: Padaczka-stare i nowe wyzwania. *Post Nauk Med.* 2012, 1, 45–50.

Khalil WK, Abdu F.: Protective effect of melatonin against zonisamide-induced reproductive disorders in male rats. *Arch Med Sci.* 2015, 11, 660–669. doi: 10.5114/aoms.2013.39384. PMID: 26170862.

Mikkonen K., Tapanainen P., Pakarinen A.J., Päivänsalo M., Isojärvi J.I., Vainionpää L.K.: Serum androgen levels and testicular structure during pubertal maturation in male subjects with epilepsy. *Epilepsia.* 2004, 45, 769–776. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.04604.x. PMID: 15230700.

Najafi M.R., Ansari B., Zare M., Fatehi F., Sonbolestan A.: Effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones of male epileptic patients. *Iran J Neurol.* 2012, 11, 37–41. PMID: 24250859.

Nishimura T., Sakai M., Yonezawa H.: Effects of valproic acid on fertility and reproductive organs in male rats. *J Toxicol Sci.* 2000, 25, 85–93. doi: https://doi.org/10.2131/jts.25.85. PMID: 10845186.

Osuntokun O.S., Olayiwola G., Oladele A., Ola I., AyokaAbiodun O.: Chronic administration of gabapentin and a gabapentin-carbamazepine combination reversibly suppress testicular function in male Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *Pathophysiology.* 2017, 24, 63–69. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.01.004. PMID: 28242287.

Otoom S., Batieneh H., Hassan Z., Daoud A.: Effects of long-term use Topiramate on fertility and growth parameter in adult male rats. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004, 25, 351–355. PMID: 15580169.

Perloff M.D., Thaler D.E., Otis J.A.: Anorgasmia with gabapentin may be common in older patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011, 9, 199–203. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.04.007. PMID: 21602106.

Sikka S.C., Chen C., Almas M., Dula E., Knapp L.E., Hellstrom W.J.: Pregabalin does not affect sperm production in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority study. *Pain Pract.* 2015, 15, 150–158. doi: 10.1111/papr.12171. PMID: 24450301.

Svalheim S., Sveberg L., Mochol M., Taubøll E.: Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure.* 2015, 28, 12–17. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.022. PMID: 25797888.

Svalheim S., Taubøll E., Luef G., Lossius A., Rauchenzauner M., Sandvand F., Bertelsen M., Mørkrid L., Gjerstad L.: Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav.* 2009, 16, 281–287. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.07.033. PMID: 19716343.

Woroń J., Kostka-Trąbka E.: Zaburzenia erekcji jako wynik niepożądanego działania leków. *Seksuol Pol.* 2005, 3, 18–22.