

ОЗ. В. Салій <https://orcid.org/0000-0001-6504-1661>

ОМ. І. Салій <https://orcid.org/0000-0002-2769-4941>

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
Тернопіль, Україна*

РЕПРОДУКТИВНА ФУНКЦІЯ В ЧОЛОВІКІВ З ЕПІЛЕПСІЄЮ: СТАН ПРОБЛЕМИ

РЕЗЮМЕ. Епілепсія – це хронічне захворювання головного мозку, яке характеризується стійкою схильністю до виникнення судом, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними та соціальними наслідками рецидивів нападів. Результати епідеміологічних досліджень останніх років свідчать, що приблизно 50 % випадків безпліддя пов'язані з чоловічими факторами. Порушення репродуктивної функції спостерігається у 22–67 % чоловіків з епілепсією.

Мета – проаналізувати літературні дані про вплив протиепілептичних препаратів на репродуктивну функцію чоловіків.

Матеріал і методи. Здійснено аналіз доступних інформаційних ресурсів мережі Internet, іноземних фахових видань, медичної бази даних MEDLINE/PubMed за останні 20 років. Застосовано метод інформаційного пошуку та аналітико-порівняльний метод.

Результати. Згідно з даними досліджень, 38–71 % чоловіків з епілепсією мають сексуальну дисфункцію, а показники фертильності в них на 30–50 % нижчі, ніж у здорових осіб. У цій групі достовірно частіше діагностували еректильну дисфункцію, аноргазмію та відсутність спонтанної нічної ерекції. Отримані в ході низки досліджень дані щодо впливу на репродуктивну функцію необхідно враховувати при виборі протиепілептичних препаратів у молодих пацієнтів чоловічої статі, однак ефективний контроль над нападами не повинен втрачати пріоритетності.

Висновки. При виборі протиепілептичного препарату для лікування епілепсії у молодих пацієнтів чоловічої статі слід враховувати їх потенційний негативний вплив на репродуктивне здоров'я. На підставі аналізу експериментальних та клінічних досліджень можна стверджувати, що препаратами меншого ризику є окскарбазепін, леветирацетам та ламотриджин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: епілепсія; еректильна дисфункція; протиепілептичні препарати.

Вступ. Епілепсія – це хронічне захворювання головного мозку, яке характеризується стійкою схильністю до виникнення судом, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними та соціальними наслідками рецидивів нападів [1].

Загальний рівень захворюваності на епілепсію становить 61,4 на 100 000 людино-років (95 % ДІ 50,7–74,4) [2], причому цей показник у країнах із низьким/середнім рівнем доходу у 2,8 раза вищий (139,0 (95 % ДІ 69,4–278,2) проти 48,9 (95 % ДІ 39,0–61,1) у країнах з високим рівнем доходу). Поширеність та захворюваність на епілепсію дещо вищі у чоловіків, що пояснюють більшою часткою факторів ризику у них [3] та регіональними причинами соціокультурного характеру [4].

Основну увагу в клінічних та експериментальних роботах приділено питанню репродуктивного здоров'я жінок, що страждають на епілепсію [5]. Однак, результати епідеміологічних досліджень останніх років свідчать, що приблизно 50 % випадків безпліддя пов'язані з чоловічими факторами. Порушення репродуктивної функції спостерігається у 22–67 % чоловіків з епілепсією [6].

Виділяють дві причини репродуктивної токсичності при епілепсії: застосування протиепілептичних препаратів (ПЕП) та негативний вплив за-

хворювання [7]. Припускають, що судоми та ПЕП змінюють рівень гормонів і викликають репродуктивну дисфункцію, впливаючи на вісь гіпоталамус-гіпофіз-гонади [8, 9]. Враховуючи значне поширення даної патології (50 мільйонів людей у всьому світі) [2], дуже важливо дослідити потенційну токсичну дію ПЕП, які часто застосовуються у пацієнтів репродуктивного віку, а також у період репродуктивного розвитку та дозрівання.

Мета – проаналізувати літературні дані про вплив протиепілептичних препаратів на репродуктивну функцію чоловіків.

Матеріал і методи дослідження. Здійснено аналіз доступних інформаційних ресурсів мережі Internet, іноземних фахових видань, медичної бази даних MEDLINE/PubMed за останні 20 років. Застосовано метод інформаційного пошуку та аналітико-порівняльний метод.

Результати й обговорення. Згідно з даними Hamed S. A. (2016) [8], 38–71 % чоловіків з епілепсією мають сексуальну дисфункцію, а показники фертильності в них на 30–50 % нижчі, ніж у здорових осіб. У групі достовірно частіше діагностували еректильну дисфункцію, аноргазмію та відсутність спонтанної нічної ерекції [8]. За шкалою сексуального досвіду Арізони (ASEX) Sureka R. і

співавтори (2021) [10] діагностували сексуальну дисфункцію у 66 % пацієнтів з епілепсією, з них у 36 % – еректильну дисфункцію. Встановлено достовірну ($p < 0,05$) залежність цих розладів від тривалості захворювання та типу терапії (моно/полі-терапія).

Ravone C. і співавтори [11] не встановили зв'язку між сексуальною дисфункцією і типом епілепсії та частотою судомних нападів, проте кореляційний зв'язок між гормональними змінами та застосуванням карбамазепіну був достовірним. Схожі результати при порівнянні частоти сексуальних розладів у пацієнтів з рефрактерною (221) та контрольованою (78) епілепсією з відповідними значеннями у загальній популяції норвежців отримали Henning O. та співавтори [12].

Повідомлення про те, що індуктори (карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал) та інгібітори (вальпроати) печінкових ферментів можуть викликати ендокринні розлади у чоловіків, з'явилися у літературі давно [13]. Індукція цитохрому P450 супроводжується зменшенням синтезу глобуліну, що зв'язує статеві гормони, знижує рівень вільних андрогенів або сприяє перетворенню тестостерону в естрадіол за допомогою ароматази. Це впливає на функції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі [9]. Інгібуючи ферменти, ПЕП можуть впливати на продукцію гонадотропін-рилізінг-гормону, серотоніну і гамма-аміномасляної кислоти, тим самим збільшуючи концентрацію дегідроепіандростерону сульфату, що викликає негативний зворотний зв'язок регулювання та зниження вмісту лютеїнізуючого та фолікулоstimулювального гормонів [14].

В експерименті вальпроєва кислота індукувала утворення активних форм кисню [15] й апоптоз [16], викликала аномальні зміни експресії протаміну [17], що спричиняло окисне пошкодження сперматозоїдів, погіршуючи рухливість, морфологію та загальну функцію сперми. Мета-аналіз [18] 7 експериментальних та 5 клінічних досліджень підтвердив негативний вплив вальпроатів на фертильність. Так, в експериментальних тварин встановлено зменшення кількості сперматозоїдів, зниження їх рухливості та зростання кількості аномальних форм. Клінічні дослідження продемонстрували таку ж тенденцію, проте достовірна різниця з контрольною групою стосувалася лише рухливості сперматозоїдів.

Заміна вальпроєвої кислоти у 17 безплідних пацієнтів на ламотриджин (8) та леветирацетам (9) [19] позитивно позначилася на показниках спермограми в обох групах. Хоча, у дослідженні Spencer D. [20], лікування 26 чоловіків леветирацетамом впродовж 13,8 тижнів на 10–20 % погіршувало показники спермограми. Автори зазнача-

ють, що такий результат є менш драматичним, ніж при використанні ПЕП старої генерації.

Застосування топірамату в терапевтичних дозах викликало еректильну дисфункцію у чоловіків [21], яка мала оборотний характер [22]. Як потенційні механізми розглядають слабке (в порівнянні з карбамазепіном, фенобарбіталом та фенітоїном) індукування печінкових ферментів та вплив на лімбічну систему й кортико-стріарні шляхи [21]. В експерименті [23] тривале застосування препарату спричинило негативний вплив на вагу репродуктивних органів, якість сперми та гормональний фон, що в підсумку достовірно знизило відсоток вагітних самок.

Як одну із патогенетичних ланок впливу ПЕП на сексуальне здоров'я також розглядають їх пригнічувальний седативний вплив на активність мозку [24].

У таблиці 1 наведені напрямки та результати дослідження впливу окремих ПЕП на репродуктивну функцію чоловіків.

У літературі є окремі повідомлення про розвиток сексуальної дисфункції у чоловіків при застосуванні ламотриджину в комбінації з іншими препаратами [33], а також габапентину [34], вказуючи на дозозалежний ефект та стверджуючи, що в окремих випадках повну сексуальну дисфункцію (втрата лібідо, анеякуляція, аноргазмія та імпотенція) фіксували при добовій дозі у 300 мг.

Описаний випадок лакозамід-індукованої гіпосексуальності у чоловіка 27 років [35]. Автори висунули гіпотезу, що дане явище можна пояснити змінами передачі збудження в мозку за недостатньої активації натрієвих каналів та, ймовірно, порушенням балансу дофамін/серотонін [36].

Вплив ценобамату на фертильність у людей невідомий [37], в експерименті – змін не було діагностовано [38].

Наведені вище дані необхідно враховувати при виборі протиепілептичних препаратів у молодих пацієнтів чоловічої статі, однак ефективний контроль над нападами не втрачає пріоритетності. Так, Tallon E. та співавтори [39] аналізуючи дані літератури, наводять клінічний випадок безпліддя у 36-річного чоловіка з лобною епілепсією, який отримував вальпроат натрію (1700 мг/добу) та ламотриджин (350 мг/добу). Через три місяці після відміни вальпроату і заміни його на леветирацетам спостерігали почастішання нападів, однак покращилися морфологія, концентрація та рухливість сперматозоїдів. Через вісім місяців, після припинення терапії, була зачата дитина. За клінічними показаннями терапію вальпроатами відновили, фіксуючи впродовж 2-х років погіршення морфології сперми, при збереженні в межах норми показників концентрації та рухливості сперматозоїдів.

Таблиця 1. Вплив протиепілептичних препаратів на репродуктивну функцію чоловіків

Дослідження	n	Препарат (n)	Напрямок дослідження	Результати дослідження		
				гормони	спермограма	інше
1	2	3	4	5	6	7
Isojärvi J.I.T. (2004) [25]	ОГ–60 КГ–41	CBZ (15), ОХС (18), VPA (27)	- профіль статевих гормонів; - спермограма; - УЗД (об'єм яєчок)	CBZ – низькі концентрації дегідроепіандростерону сульфату VPA – високі концентрації сироваткового андростендіону ($p<0,001$)	CBZ, VPA – погана рухливість сперматозоїдів; CBZ, ОХС, VPA – морфологічні аномалії CBZ – низька концентрація сперматозоїдів	VPA – зменшення об'єму яєчок
Xiaotian X. (2013) [26]	ОГ–52 КГ–30	VPA (32), LEV (20)	- профіль статевих гормонів; - спермограма; - Міжнародний індекс еректильної функції	VPA – рівні лютеїнізуючого та фолікулостимулювального гормонів були нижчими ($p<0,01$), ніж у КГ VPA – підвищені ($p<0,01$) співвідношення біологічно активного тестостерону/лютеїнізуючого гормону та рівень пролактину LEV – змін не виявлено	VPA – частка морфологічних аномалій сперматозоїдів (голова, тіло, хвіст) була значно вищою, ніж у КГ LEV – змін не виявлено VPA – швидкість рухливості сперматозоїдів класу А <25 %, швидкості рухливості сперматозоїдів класу А+В <50 % LEV – порушення сперматозоїдів класу А <25 %	VPA та LEV – зниження Міжнародного індексу еректильної функції
Hamed S.A. (2015) [27]	ОГ–55	VPA тривалість лікування (9,55±0,85) років	- профіль статевих гормонів; - спермограма; - об'єм яєчок; - загальний карнітин насінної плазми	VPA – нижчі рівні вільного тестостерону ($p<0,01$)	VPA – нижча концентрація сперматозоїдів ($p<0,0001$) та їх кількість ($p<0,0001$) вищі показники нерухомих сперматозоїдів ($p<0,001$) і аномальних форм ($p<0,0001$)	VPA – нижчі рівні карнітину ($p<0,01$), зменшення об'єму яєчка ($p<0,01$)
Ceylan M. (2016) [28]	ОГ–26	LEV-26	- рівні статевих гормонів у сироватці крові; - спермограма	відхилень не встановлено	- достовірно нижчі ($p<0,05$) показники якості сперми - помірна кореляція між добовою дозою та зниженням кількості активних сперматозоїдів ($r=-0,41$, $p<0,034$)	Не досліджували
Pavone C. (2017) [11]	ОГ–61	VPA (25), VPA+ CBZ(6), LEV+ LTG(9), PB (8), TPM (7), ОХС (6)	- рівні: тестостерону (загального/вільного); дегідроепіандростерону сульфату (DHEAS), дельта-4-андростендіону; - Міжнародний індекс еректильної функції	- підвищення вільного тестостерону 12 (33,3 %), загального – 7 (19,4 %) - знижений рівень DHEAS 19 (25 %) - підвищення рівня DHEAS – 1 (1,6 %)	Не досліджувалася	Дисфункції: - еректильна (14 %) - оргазмічна (11,5 %) - статевого потягу (19,7 %)
Spencer D. (2017). [9]	ОГ–26	LEV впродовж 13,7 тижня	- профіль статевих гормонів (лютеїнізуючий, фолікулостимулювальний, пролактин, тестостерон, естрадіол); - спермограма (кількість сперматозоїдів, морфологія та рухливість) до та після лікування	Змін не виявлено	У 10–20 % показники кількості, морфології та рухливості сперматозоїдів погіршилися, порівняно з показниками до лікування	Не досліджували
Osek L. (2018) [29]	ОГ–59 КГ–30	VPA (30) CBZ (29)	- профіль статевих гормонів (лютеїнізуючий, фолікулостимулювальний, пролактин, вільний тестостерон, естрадіол, рівні глобуліну, що зв'язує статеві гормони; - спермограма;	VPA і CBZ – рівні естрадіолу і DHEAS були вищими, порівняно з КГ ($p<0,001$, $p=0,014$) VPA – зниження рівня вільного тестостерону ($p=0,038$)	VPA і CBZ – зменшення об'єму сперми та кількості нормальних сперматозоїдів порівняно з КГ ($p<0,05$)	Показники IIEF-5 були значно нижчими в групах VPA та CBZ ($p<0,001$)

1	2	3	4	5	6	7
			- шкала Міжнародного індексу еректильної функції (IIEF-5)			
Wu D. (2018) [30]	ОГ–38 КГ–26	ОХС (300-900 mg/d), LEV (1000-1500 mg/d), LTG (100-150 mg/d)	- якість сперми; - статева функція; - статеві гормони (естрадіол, тестостерон, лютеїнізуючий, фолікулостимулювальний, пролактин) через 6 місяців лікування	В ОГ не встановлено достовірної різниці в рівнях статевих гормонів в порівнянні з КГ	Показники були нижчими, ніж у КГ ще на початку лікування ОХС – покращання спермограми (виживання та швидкість сперматозоїдів) LEV та LTG – достовірних змін не встановлено	Коефіцієнт шлюбності та фертильності у пацієнтів нижчі, ніж у КГ (P< 0,05)
Mehrdokht Mazdeh (2020) [31]	ОГ–69 КГ–23	VPA (23) CBZ (23) LEV (23) 6 місяців	- статеві гормони (лютеїнізуючий, фолікулостимулювальний, вільний тестостерон); - Міжнародний індекс еректильної функції	ОГ – достовірно нижчі рівні статевих гормонів через 6 місяців лікування в порівнянні з КГ VPA – достовірно (p<0,01) нижчий рівень тестостерону в порівнянні з LEV	Не досліджували	ОГ – 68,5 % еректильна дисфункція. У групі VPA та CBZ достовірно вища, ніж КГ. VPA/LEV достовірна різниця (p=0,023) VPA/CBZ – (p=0,350) LEV/CBZ (p=0,120)
Guo Y. (2021) [32]	ОГ–44 КГ–30	VPA-23 ОХС-21	Міжнародний індекс еректильної функції-5; - якість сперми; - рівень статевих гормонів до лікування та через 6 місяців після лікування	Підвищення рівня фолікулостимулювального гормону у групі ОХС	Концентрація сперматозоїдів, загальна кількість сперматозоїдів у ОГ була нижчою, ніж у КГ (p<0,05) ОХС – концентрація сперми, загальна кількість сперматозоїдів, відсоток рухливих сперматозоїдів достовірно не змінювався після лікування VPA достовірно нижчі (p<0,012) показники якості сперми	Оцінка опитувальника IIEF-5 у ОГ була нижчою, ніж у КГ (p<0,05)

Примітки: ОГ – основна група, КГ – контрольна група; CBZ – карбамазепін, ОХС – окскарбазепін, VPA – вальпроати, LEV – леветирацетам, LTG – ламотриджин, TPM – топірамат.

Висновки. 1. У чоловіків прийом протиепілептичних препаратів може супроводжуватися сексуальною дисфункцією, зниженням рівня статевих гормонів та якості сперми. Вираження змін залежить від механізму дії протиепілептичного препарату, дози та тривалості прийому.

2. Існує диспропорція в кількості досліджень впливу окремих протиепілептичних препаратів.

3. При виборі протиепілептичного препарату для лікування епілепсії у молодих пацієнтів чоловічої статі слід враховувати їх потенційний негативний вплив на репродуктивне здоров'я. На підставі аналізу експериментальних та клінічних досліджень можна стверджувати, що препаратами

меншого ризику є окскарбазепін, леветирацетам та ламотриджин.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.
Внесок авторів:

3. В. Салій – розробка ідеї та дизайну дослідження, проведення огляду літератури та написання тексту, формування концепції дослідження, виконання аналізу та обговорення результатів.

М. І. Салій – проведення огляду літератури та написання тексту, формування концепції дослідження, виконання аналізу та обговорення результатів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R. S. Fisher et al. *Epilepsia*. 2005. Vol. 46(4). P. 470–472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>

2. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020. Vol. 54(2). P. 185–191. <https://doi.org/10.1159/000503831>

3. Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay / N. E. Bharucha et al. *Epilepsia*. 1988. Vol. 29(2).

- P. 111–115. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1988.tb04405.x>
4. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies / K. M. Fiest et al. *Neurology*. 2017. Vol. 88(3). P. 296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
5. Epilepsy and Issues Related to Reproductive Health / Khan M. et al. *Cureus*. 2023. Vol. 15(11). e48201. <https://doi.org/10.7759/cureus.48201>
6. Hamed S. A. Neuroendocrine hormonal conditions in epilepsy: relationship to reproductive and sexual functions. *The neurologist*. 2008. Vol. 14(3). P. 157–169. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e3181618ada>
7. Taubøll E., Isojärvi J. I. T., Herzog A. G. The interactions between reproductive hormones and epilepsy. *Handbook of clinical neurology*. 2021. Vol. 182. P. 155–174. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819973-2.00011-3>
8. Hamed S. A. The effect of epilepsy and antiepileptic drugs on sexual, reproductive and gonadal health of adults with epilepsy. *Expert review of clinical pharmacology*. 2016. Vol. 9(6). P. 807–819. <https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1160777>
9. Atli Eklıoglu O., İlgin S. Adverse effects of antiepileptic drugs on hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in males: A review. *Toxicology*. 2022. Vol. 465. P. 153043. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153043>
10. Sureka R. K., Gaur V., Purohit G., Gupta M. Sexual Dysfunction in Male Patients with Idiopathic Generalized Tonic Clonic Seizures. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2021. Vol. 24(5). P. 726–731. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_1023_20
11. Relation between Sexual Dysfunctions and Epilepsy, Type of Epilepsy, Type of Antiepileptic Drugs: A Prospective Study / C. Pavone et al. *Urologia Journal*. 2017. Vol. 84(2). P. 88–92. doi:10.5301/uro.5000222.
12. Sexual function in people with epilepsy: Similarities and differences with the general population / O. Henning et al. *Epilepsia*. 2019. Vol. 60(9). P. 1984–1992. <https://doi.org/10.1111/epi.16311>
13. Rättyä J. et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology*. 2001. Vol. 56(1). P. 31–36. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.1.31>
14. 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 / A. G. Herzog et al. *Epilepsia*. 2004. Vol. 45(7). P. 764–768. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.60703.x>
15. Adewole K. E., Attah A. F., Osawe S. O. Exploring phytotherapeutic approach in the management of valproic acid-induced toxicity. *ADV TRADIT MED (ADTM)*. 2023. Vol. 23. P. 347–367. <https://doi.org/10.1007/s13596-021-00575-6>
16. Jodar M., Oliva R. Protamine alterations in human spermatozoa. *Advances in experimental medicine and biology*. 2014. Vol. 791. P. 83–102. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7783-9_6
17. Abu-Risha S. E., Sokar S. S., Elzorkany K. E., Elsisi A. E. Donepezil and quercetin alleviate valproate-induced testicular oxidative stress, inflammation and apoptosis: Imperative roles of AMPK/SIRT1/ PGC-1α and p38-MAPK/NF-κB/ IL-1β signaling cascades. *International immunopharmacology*. 2024. Vol. 134. P. 112240. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112240>
18. Understanding the impact of valproate on male fertility: insights from preclinical and clinical meta-analysis / M. A. Asghar et al. *BMC pharmacology & toxicology*. 2024. Vol. 25(1). P. 69. <https://doi.org/10.1186/s40360-024-00791-1>
19. An open study of valproate in subfertile men with epilepsy / S. Markoula et al. *Acta neurologica Scandinavica*. 2020. Vol. 142(4). P. 317–322. <https://doi.org/10.1111/ane.13311>
20. Spencer D. Levetiracetam in Men With Epilepsy: Testosterone Is Left Alone But Sperm Count Is Paramount. *Epilepsy currents*. 2017. Vol. 17(2). p. 99–100. <https://doi.org/10.5698/1535-7511.17.2.99>
21. Topiramate-associated sexual dysfunction: A systematic review / L. W. Chen et al. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2017. Vol. 73. P. 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.05.014>
22. Topiramate related reversible erectile dysfunction in temporal lobe epilepsy / Hung L. C. et al. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2012. Vol. 33(2). P. 331–333. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0683-4>
23. Ootom S., Batieneh H., Hassan Z., Daoud A. Effects of long-term use Topiramate on fertility and growth parameter in adult male rats. *Neuro endocrinology letters*. 2004. Vol. 25(5). P. 351–355.
24. Association between epilepsy and risk of sexual dysfunction: A meta-analysis / S. Zhao et al. *Seizure*. 2019. Vol. 65. P. 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.01.004>
25. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health / J. I. Isojärvi et al. *Neurology*. 2004. Vol. 62(2). P. 247–253. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000098936.46730.64>
26. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy / X. Xiaotian et al. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2013. Vol. 20(11). P. 1492–1497. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.11.028>
27. Seminal fluid analysis and testicular volume in adults with epilepsy receiving valproate / S. A. Hamed et al. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2015. Vol. 22(3). P. 508–512. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.08.029>
28. Effects of levetiracetam monotherapy on sperm parameters and sex hormones: Data from newly diagnosed patients with epilepsy / M. Ceylan et al. *Seizure*. 2016. Vol. 41. P. 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.06.001>
29. Evaluation of sex hormones and sperm parameters in male epileptic patients / L. Ocek et al. *Acta neurologica Scandinavica*. 2018. Vol. 137(4). P. 409–416. <https://doi.org/10.1111/ane.12892>
30. The effects of oxcarbazepine, levetiracetam, and lamotrigine on semen quality, sexual function, and sex hormones in male adults with epilepsy / D. Wu et al. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59(7). P. 1344–1350. <https://doi.org/10.1111/epi.14450>

31. Mehrdokht Mazdeh, Mahzad Heidari, Mohammad Taheri, Soudeh Ghafoori-Fard. Anticonvulsant Drugs Effects on Sex Hormone Levels and Sexual Function in Men with Epilepsy. *Future Neurology*. 2020. Vol. 15:2. FNL43. DOI: 10.2217/fnl-2019-0028

32. A Comparative Study of the Effects of Valproate and Oxcarbazepine on Sexual Function, Sperm Quality, and Sex Hormones in Males with Epilepsy / Y. Guo et al. *BioMed research international*. 2021. Vol. 2021. P. 6624101. <https://doi.org/10.1155/2021/6624101>

33. Kaufman K. R., Coluccio M., Sivaraaman K., Campeas M. Lamotrigine-induced sexual dysfunction and non-adherence: case analysis with literature review. *BJPsych open*. 2017. Vol. 3(5). P. 249–253. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.117.005538>

34. Kaufman K. R., Struck P. J. Gabapentin-induced sexual dysfunction. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2011. Vol. 21(3). P. 324–326. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.04.058>,

35. Calabrò R. S., Magaouda A., Nibali V. C., Bramanti P.

Sexual dysfunction induced by lacosamide: An under-reported side effect?. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2015. Vol. 46. P. 252–253. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.01.031>

36. Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures / P. Doty et al. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013. Vol. 1291(1). P. 56–68. <https://doi.org/10.1111/nyas.12213>.

37. A comparison of cenobamate with other newer antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures: A systematic review and network meta-analysis / S. Mulheron et al. *Seizure*. 2024. Vol. 118. P. 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.04.004>

38. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211028153660/anx_153660_en.pdf

39. Tallon E., O'Donovan L., Delanty N. Reversible male infertility with valproate use: A review of the literature. *Epilepsy Behav Rep*. 2021. Vol. 16. P. 100446. doi:10.1016/j.ebr.2021.100446

REFERENCES

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470–472. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x

2. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185–191. DOI: 10.1159/000503831

3. Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay. *Epilepsia*. 1988;29(2):111–115. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1988.tb04405.x

4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296–303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509

5. Khan M, Bankar NJ, Bandre GR, Dhobale AV, Bawaskar PA. Epilepsy and Issues Related to Reproductive Health. *Cureus*. 2023;15(11):e48201. DOI: 10.7759/cureus.48201

6. Hamed SA. Neuroendocrine hormonal conditions in epilepsy: relationship to reproductive and sexual functions. *The neurologist*. 2008;14(3):157–169. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3181618ada

7. Taubøll E, Isojärvi JI, Herzog AG. The interactions between reproductive hormones and epilepsy. *Handbook of clinical neurology*. 2021;182:155–174. DOI: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00011-3

8. Hamed SA. The effect of epilepsy and antiepileptic drugs on sexual, reproductive and gonadal health of adults with epilepsy. *Expert review of clinical pharmacology*. 2016;9(6):807–819. DOI: 10.1586/17512433.2016.1160777

9. Atli Eklioglu O, Ilgin S. Adverse effects of antiepileptic drugs on hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in males: A review. *Toxicology*. 2022;465:153043. DOI: 10.1016/j.tox.2021.153043

10. Sureka RK, Gaur V, Purohit G, Gupta M. Sexual Dysfunction in Male Patients with Idiopathic Generalized Tonic Clonic Seizures. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2021;24(5):726–731. DOI: 10.4103/aian.AIAN_1023_20]

11. Pavone C, Giacalone N, Vella M, Urso L, Zummo L, Fierro B. Relation between Sexual Dysfunctions and Epilepsy, Type of Epilepsy, Type of Antiepileptic Drugs: A Prospective Study. *Urologia Journal*. 2017;84(2):88-92. DOI:10.5301/uro.5000222.

12. Henning O, Johannessen Landmark C, Traeen B, Svendsen T, Farmen A, Nakken KO, Lossius M. Sexual function in people with epilepsy: Similarities and differences with the general population. *Epilepsia*. 2019;60(9):1984–1992. DOI: 10.1111/epi.16311.

13. Rättyä J, Turkka J, Pakarinen AJ, Knip M, Kotila MA, Lukkarinen O, Myllylä VV, Isojärvi JI. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology*. 2001;56(1):31–36. DOI: 10.1212/wnl.56.1.31

14. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Kelly KM, Farina EL, Frye CA. 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(7):764–768. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.60703.x

15. Adewole KE, Attah AF, Osawe SO. Exploring phytotherapeutic approach in the management of valproic acid-induced toxicity. *ADV TRADIT MED (ADTM)*. 2023;23:347–367. DOI: 10.1007/s13596-021-00575-6

16. Jodar M, Oliva R. Protamine alterations in human spermatozoa. *Advances in experimental medicine and biology*. 2014;791:83–102. DOI: 10.1007/978-1-4614-7783-9_6

17. Abu-Risha SE, Sokar SS, Elzorkany KE, Elsis AE. Donepezil and quercetin alleviate valproate-induced testicular oxidative stress, inflammation and apoptosis:

- Imperative roles of AMPK/SIRT1/ PGC-1 α and p38-MAPK/ NF- κ B/ IL-1 β signaling cascades. *International immunopharmacology*. 2024;134:112240. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112240
18. Asghar MA., Tang S, Wan B, Han H, Wong LP, Zhang X, Zhao Q. Understanding the impact of valproate on male fertility: insights from preclinical and clinical meta-analysis. *BMC pharmacology & toxicology*. 2024;25(1):69. DOI: 10.1186/s40360-024-00791-1.
19. Markoula S, Siarava E, Kostoulas C, Zikopoulos A, Georgiou I. An open study of valproate in subfertile men with epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica*. 2020;142(4):317–322. DOI: 10.1111/ane.13311
20. Spencer D. Levetiracetam in Men With Epilepsy: Testosterone Is Left Alone But Sperm Count Is Paramount. *Epilepsy currents*. 2017;17(2):99–100. DOI: 10.5698/1535-7511.17.2.99
21. Chen LW, Chen MY, Chen KY, Lin HS, Chien CC, Yin HL. Topiramate-associated sexual dysfunction: A systematic review. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2017;73:10–17. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.05.014
22. Hung LC, Chow JC, Chang CY, Tsai JJ, Huang CW. Topiramate related reversible erectile dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2012;33(2):331–333. DOI: 10.1007/s10072-011-0683-4
23. Otroom S, Batieneh H, Hassan Z, Daoud A. Effects of long-term use Topiramate on fertility and growth parameter in adult male rats. *Neuro endocrinology letters*. 2004;25(5):351–355.
24. Zhao S, Tang Z, Xie Q, Wang J, Luo L, Liu Y, Zhu Z, Luo J, Zhao Z. Association between epilepsy and risk of sexual dysfunction: A meta-analysis. *Seizure*. 2019;65:80–88. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.01.004
25. Isojärvi JI, Löfgren E, Juntunen KS, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Rautakorpi I, Tuomivaara L. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology*. 2004;62(2):247–253. DOI: 10.1212/01.wnl.0000098936.46730.64
26. Xiaotian X, Hengzhong Z, Yao X, Zhipan Z, Daoliang X, Yumei W. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2013;20(11):1492–1497. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.11.028
27. Hamed SA, Moussa EM, Tohamy AM, Mohamed KO, Mohamad ME, Sherif TM, Abdellah MM. Seminal fluid analysis and testicular volume in adults with epilepsy receiving valproate. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2015;22(3):508–512. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.08.029
28. Ceylan M, Yalcin A, Bayraktutan OF, Karabulut I, Sonkaya AR. 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
29. Ocek L, Tarhan H, Uludağ FI, Sariteke A, Köse C, Colak A, Zorlu F, Zorlu Y. Evaluation of sex hormones and sperm parameters in male epileptic patients. *Acta neurologica Scandinavica*. 2018;137(4):409–416. DOI: 10.1111/ane.12892
30. Wu D, Chen L, Ji F, Si Y, Sun H. The effects of oxcarbazepine, levetiracetam, and lamotrigine on semen quality, sexual function, and sex hormones in male adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(7):1344–1350. DOI: 10.1111/epi.14450
31. Mehrdokht Mazdeh, Mahzad Heidari, Mohammad Taheri, Soudeh Ghafouri-Fard. Anticonvulsant Drugs Effects on Sex Hormone Levels and Sexual Function in Men with Epilepsy. *Future Neurology*. 2020;15:2:FNL43. DOI: 10.2217/fnl-2019-0028
32. Guo Y, Chen L, Wu D, Yu L, Sun H, Zhu Q. A Comparative Study of the Effects of Valproate and Oxcarbazepine on Sexual Function, Sperm Quality, and Sex Hormones in Males with Epilepsy. *BioMed research international*. 2021;2021:6624101. DOI: 10.1155/2021/6624101
33. Kaufman KR, Coluccio M, Sivaraaman K, Campeas M. Lamotrigine-induced sexual dysfunction and non-adherence: case analysis with literature review. *BJPsych open*. 2017;3(5):249–253. DOI: 10.1192/bjpo.bp.117.005538
34. Kaufman KR, Struck PJ. Gabapentin-induced sexual dysfunction. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2011;21(3):324–326. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.04.058,
35. Calabrò RS, Magaouda A, Nibali VC, Bramanti P. Sexual dysfunction induced by lacosamide: An underreported side effect? *Epilepsy & behavior: E&B*. 2015;46:252–253. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.01.031
36. Doty P, Hebert D, Mathy FX, Byrnes W, Zackheim J, Simontacchi K. Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1291(1):56–68. DOI: 10.1111/nyas.12213.
37. Mulheron S, Leahy TP, McStravick M, Doran R, Delanty N. A comparison of cenobamate with other newer antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures: A systematic review and network meta-analysis. *Seizure*. 2024;118:80–90. DOI: 10.1016/j.seizure.2024.04.004
38. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211028153660/anx_153660_en.pdf
39. Tallon E, O'Donovan L, Delanty N. Reversible male infertility with valproate use: A review of the literature. *Epilepsy Behav Rep*. 2021;16:100446. DOI: 10.1016/j.ebr.2021.100446

REPRODUCTIVE FUNCTION IN MEN WITH EPILEPSY: STATE OF THE PROBLEM

SUMMARY. Epilepsy is a chronic brain disease characterized by a persistent tendency to convulsions, as well as neurobiological, cognitive, psychological and social consequences of their recurrence. The results of recent epidemiological studies indicate that approximately 50% of infertility cases are associated with male factors.

The aim – to analyze data in the published literature on the antiepileptic drugs (AEDs) effect on male reproductive function.

Material and Methods. The available information resources of the Internet, foreign professional publications, and the medical database MEDLINE/PubMed over the past 20 years were analyzed. The method of information retrieval and the method of analytical and comparative analysis were used.

Results. According to the studies, 38–71 % of men with epilepsy have sexual dysfunction, and fertility rates are 30–50 % lower than in healthy individuals. In this group, erectile dysfunction, anorgasmia and lack of spontaneous night erection are significantly more often diagnosed. There are two causes of reproductive toxicity in epilepsy: the use of AEDs and the negative impact of the disease. The data from both experimental and clinical studies on the impact of various AEDs (valproate, carbamazepine, lamotrigine, levitiracetam, topiramate, oxycarbazepine) on male reproductive function were analyzed.

Conclusions. Intensity of the AEDs impact on male reproductive function depends on the mechanism of action of the antiepileptic drug, its dose and duration of therapy. There is a disproportion in the number of studies on the effect of certain AEDs. Based on the analysis of experimental and clinical studies, the drugs of lower risk are oxycarbazepine, levetiracetam, and lamotrigine.

KEY WORDS: epilepsy; erectile dysfunction; antiepileptic drugs.

Отримано 03.06.2025

Електронна адреса для листування: saliiymi@tdmu.edu.ua