МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Оригінальні дослідження /Original Researches/ *Том 16, № 6, 2020*

Вплив протиепілептичних препаратів на фертильність у чоловіків

Герцев В.М., Горанський Ю.І.
Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.6.2020.215138

Герцев В.М., Горанський Ю.І.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Вплив протиепілептичних препаратів на фертильність у чоловіків

Резюме. *Для вивчення світового досвіду впливу протиепілептичних препаратів на статеві функції і фертильність у чоловіків і відбору медикаментів з найменшим негативним впливом на ці функції проведений пошук статей та резюме у базах даних ресурсів MedLine, The Cochrane Library, Scopus, Google scholar з використанням таких ключових слів, як fertility, male fertility, men fertility, antiepileptic drugs, epilepsy, sex hormones, sperm parameters, sexual and reproductive health, sexual function. У результаті аналізу отриманих даних встановлено, що існує відносна недостатність інформації щодо впливу протиепілептичних препаратів на фертильність у чоловіків, що обумовлює необхідність проведення подальших досліджень, спрямованих на вивчення впливу цих препаратів саме на фертильність чоловіків, а не тільки жінок. При призначенні протиепілептичних засобів, у свою чергу, бажано надавати перевагу препаратам з найменшим негативним впливом на статеві функції і фертильність на зразок леветирацетаму, ламотриджину й окскарбазепіну.*

Ключові слова: *епілепсія; протиепілептичні препарати; фертильність; чоловіки; параметри сперми; статеві гормони; огляд*

Вступ

Епілепсія — це друге за поширеністю неврологічне захворювання після інсульту, на епілепсію хворіє близько 40 мільйонів людей у всьому світі [1]. У більшості випадків захворювання починається до повноліття або після 50 років [2].

Сучасні принципи лікування епілепсії мають на меті не тільки зменшення кількості нападів і досягнення медикаментозної і клінічної ремісії, але й покращення якості життя хворого на епілепсію. Якість життя, у свою чергу, тіс-

но пов'язана з ефективністю, переносимістю й безпекою протиепілептичної терапії [3]. З огляду на негативний вплив епілепсії на якість життя пацієнтів її оцінка й покращання є одним з найважливіших компонентів лікування хворих на епілепсію [4, 5].

Одним із факторів, що впливає на якість життя пацієнтів, є функціонування репродуктивної системи, що є важливим як для жінок, так і для чоловіків. Репродуктивна й сексуальна дисфункції типові для хворих, які страждають від епілепсії, і не диференціюються за статевою ознакою [6]. Відомо, що рівень народжуваності знижений як у жінок з епілепсією, так і в чоловіків [7]. Частково це можна пояснити зниженням рівня шлюбів, проте рівень народжуваності також є нижчим в одружених з епілепсією порівняно із загальною популяцією [8, 9].

Мета дослідження: вивчити існуючий світовий досвід впливу протиепілептичних препаратів на статеві функції і фертильність у чоловіків і визначити медикаменти з найменшим негативним впливом на ці функції.

Матеріали та методи

Для вивчення світового досвіду впливу протиепілептичних препаратів на статеві функції і фертильність у чоловіків і відбору медикаментів з найменшим негативним впливом на ці функції нами був проведений пошук статей та резюме у базах даних ресурсів MedLine, The Cochrane Library, Scopus, Google scholar станом на 31.08.2020 з використанням таких ключових слів, як fertility, male fertility, men fertility, antiepileptic drugs, epilepsy, sex hormones, sperm parameters, sexual and reproductive health, sexual function. Зі знайдених статей було відібрано 17 джерел, що найбільше відповідали критеріям пошуку та меті й завданням нашого огляду.

Результати

Частота випадків гіпосексуальності й зниженої потенції в чоловіків з епілепсією варіює від 38 до 71 % [10–12]. Порушення статевого потягу й збудження описані в 30–60 % хворих на епілепсію. Близько третини сексуально активних чоловіків з епілепсією мають труднощі з ерекцією або еякуляцією [13, 14]. Зниження лібідо або потенції виникає приблизно у 20 % чоловіків з епілепсією, як це визначено опитуванням за допомогою стандартизованих анкет [10, 15]. Попередні дослідження, у яких використовували переважно структуровані або неструктуровані інтерв'ю, виявили більш високу частоту — від 38 до 71 % [10, 16–22]. Аномальний аналіз сперми, включно зі зменшенням кількості сперми, аномальною морфологією або порушенням моторики, спостерігається в 90 % чоловіків з епілепсією [18, 20]. Етіологія

цих дисфункцій багатофакторна, оскільки епілепсія сама по собі, а також препарати для її лікування мають суттєвий вплив на функціонування репродуктивної системи. Супутня терапія лікарськими засобами також сприяє розвитку сексуальної дисфункції. Серед факторів ризику варто відзначити наявність у хворих різних захворювань, а саме серцево-судинних, ендокринних, психічних, неврологічних, вплив релігійних і соціальних факторів [23]. Ензим-індукуючі антиепілептичні препарати (наприклад, карбамазепін і фенітоїн) зменшують рівень біологічно активного тестостерону двома шляхами: 1) пригнічення синтезу тестостерону в монадах; 2) підвищення продукції в печінці глобуліну, що зв'язує статевий гормон [24]. Вальпроєва кислота не є індуктором ферментів печінки, тому раніш вважали, що вона суттєво не впливає на репродуктивну ендокринну систему чоловіків [25]. Більш прискіпливе дослідження впливу протиепілептичних препаратів на статеві функції розпочалось з вивчення їх впливу на тварин. У роботі A.S. Daoud із співавт. за схемою «випадок — контроль» було проведено дослідження впливу вігабатрину, ламотриджину й габапентину на фертильність самців щурів [26]. Окрім оцінки впливу на фертильність також вивчали вплив цих препаратів на масу тіла та органів і певні біохімічні показники, такі як загальний вміст білка в сироватці крові, рівень холестерину, тригліцеридів, глутаматної оксалоацетат- і піруват-трансамінази, сироваткового тесто-стерону й рівня фолікулостимулюючого гормону. Ці параметри оцінювали в 40 щурів-альбіносів штаму Sprague Dawley, яких поділили на 4 групи: перша група отримувала носій (дистильована вода), друга група отримувала вігабатрин у дозі 200 мг/кг маси тіла, третя група отримувала ламотриджин у дозі 30 мг/кг маси тіла, а четверта група отримувала габапентин у дозі 100 мг/кг маси тіла. Усі щурисамці цих груп отримували різні ліки протягом повного репродуктивного циклу (60 днів). Через 24 години після прийому останньої дози тварин зважували й піддавали автопсії під ефірним наркозом. Параметри фертильності, яку вимірювали в цьому дослідженні, включали кількість сперматозоїдів і їх рухливість, масу різних репродуктивних органів, популяцію зародкових і міжтканинних клітин, рівень тестостерону й фолікулостимулюючого гормону в сироватці крові, а також оцінку вагітності в щурів самок, запліднених досліджуваними самцями. Результати профілів порівнювались із результатами контрольної групи, а значущість цих результатів вимірювалася за допомогою t-тесту Стьюдента. Спостерігалось значне зниження маси тіла й ваги яєчок, епідидимісу, сім'яних пухирців, вентральної простати й сечовипускальних залоз у щурів, які приймали протиепілептичні препарати, порівняно з контрольною групою ($p > 0,001$). Спостерігалося також значне зниження динаміки популяції клітин яєчок, включаючи як зародкові типи

клітин, так і інтерстиціальні типи клітин у самців, які приймали протиепілептичні препарати, порівняно з контрольною групою. Відзначалося зменшення гістометричних параметрів і динаміки сперми в щурів, які приймали протиепілептичні препарати, порівняно з контрольною групою. Спостерігалося значне зниження рівня тестостерону й фолікулостимулюючого гормону ($p < 0,001$) у щурів, які приймали протиепілептичні препарати. Також відбувалося значне зниження частоти вагітності від щурів, які приймали препарати. Результати оцінки біохімічних профілів показали значне зниження рівня глюкози в сироватці крові, холестерину, тригліцеридів і значне підвищення рівня білірубіну, рівня глутаматної оксалоацетат- і піруват-трансамінази в щурів, які приймали протиепілептичні препарати. Авторами зроблено висновок, що параметри, які стосуються фертильності й рівнів статевих гормонів і біохімічного профілю, значно порушуються в самців щурів, які приймають протиепілептичні препарати, що свідчить про можливу токсичну дію цих трьох медикаментів на статеві органи, печінку й обмін ліпідів.

У роботі J. Rättyä зі співавт. оцінювали репродуктивну ендокринну функцію в 90 чоловіків, які прийма-ли вальпроєву кислоту (n = 21), карбамазепін (n = 40) або окскарбазепін (n = 29) як монотерапію при епілепсії, і 25 здорових чоловіків із контрольної групи [27]. У 12 чоловіків (57 %), які приймали вальпроєву кислоту, спостерігався підвищений рівень андрогенів у сироватці крові. У пацієнтів, які приймали вальпроєву кислоту, середній рівень андростендіону в сироватці крові був високим, рівень дегідроепіандростерону сульфату в сироватці крові був низьким, а концентрація глобуліну, що зв'язує статевий гормон, була підвищеною. Ендокринні ефекти окскарбазепіну залежали від дози, оскільки рівень гормонів у сироватці крові був нормальним у пацієнтів із низькими дозами окскарбазепіну (< 900 мг/добу), але концентрація тестостерону, гонадотропінів і глобуліну, що зв'язує статевий гормон, у сироватці крові була підвищеною в пацієнтів, які отримували окскарбазепін у дозі 900 мг і вище. Авторами зроблено висновок, що вальпроєва кислота збільшує концентрацію андрогенів у сироватці крові в чоловіків з епілепсією, а ендокринні ефекти карбамазепіну й окскарбазепіну були різними, оскільки карбамазепін знижував біоактивність андрогенів, тоді як окскарбазепін — ні.

У дослідженні A.G. Herzog із співавт. було здійснене порівняння статевої функції і рівнів репродуктивних гормонів у чоловіків з епілепсією, які приймали різні протиепілептичні препарати, чоловіків з епілепсією, які не приймали протиепілептичних препаратів, і чоловіків із групи контролю [15]. Суб'єктами були 85 чоловіків із фокальною епілепсією (25 — на карбамазепіні, 25 — на фенітоїні, 25 — на ламотриджині, 10 — не лікувалися протягом

принаймні 6 місяців і 25 — контрольна група). Показники статевої функції, рівні гормонів (біоактивний тестостерон, естрадіол), співвідношення гормонів (біоактивний тестостерон/біоактивний естрадіол) і ефективність гонад (біоактивний тестостерон/лютеїнізуючий гормон) порівнювались між п'ятьма групами. Показники сексуальної функції, рівень біоактивного тестостерону, співвідношення біоактивного тестостерону/біоактивного естрадіолу та біоактивного тестостерону/лютеїнізуючого гормону були значно вищими в контрольній групі та групі, яка приймала ламотриджин, ніж у групах хворих, які приймали карбамазепін і фенітоїн. Рівень глобуліну, що зв'язує статевий гормон, був значно підвищеним у групах хворих, які приймали карбамазепін і фенітоїн. У 20 % чоловіків з епілепсією показники сексуальної функції були нижчими, ніж у групі контролю, у тому числі в 32 % хворих, які приймали карбамазепін, 24 % хворих, які приймали фенітоїн, 20 % хворих, які не отримували медикаментів, і 4 % хворих, які приймали ламотриджин (χ^2: p = 0,08 для всіх чотирьох груп; χ^2: p = 0,02 для трьох груп протиепілептичних препаратів). Біоактивний тестостерон був знижений у 28,2 %, у тому числі в 48 % хворих на карбамазепіні, 28 % — на фенітоїні, 20 % хворих без протиепілептичних препаратів і 12 % хворих на ламотриджині (χ^2: p = 0,02). Серед чоловіків з епілепсією, які мали низькі показники сексуальної функції, 70,6 % мали рівень біоактивного тестостерону нижче від контрольного порівняно із 17,6 % серед чоловіків із нормальними показниками (χ^2: p < 0,0001). Серед чоловіків з епілепсією, які мали аномально низький рівень біоактивного тестостерону, 50,0 % мали низькі показники сексуальної функції; серед чоловіків із нормальним біоактивним тестостероном 8,2 % мали низькі показники сексуальної функції (χ^2: p < 0,0001). Зниження біоактивного тестостерону з віком було значно більшим серед чоловіків з епілепсією, ніж серед чоловіків контрольної групи, і помітно більшим у групах пацієнтів, які приймали карбамазепін і фенітоїн, ніж у групі ламотриджину та групі хворих, які не отримували лікування. Авторами зроблені висновки про те, що статева функція, рівень біодоступного тестостерону та ефективність гонад у чоловіків з епілепсією, які приймали ламотриджин, були близькі до показників групи контролю й показників хворих на епілепсію, що не отримували медикаментів, і були значно кращими, ніж у хворих, яких лікували карбамазепіном або фенітоїном.

Метою роботи L.S. Røste із співавт. була оцінка ендокринних порушень у чоловіків з епілепсією порівняно зі здоровими з групи контролю й дослідження наявності специфічного ефекту від прийому вальпроату або карбамазепіну [28]. До дослідження включали чоловіків з епілепсією віком від 20 до 40 років, які приймали або вальпроат натрію (n = 16), або карбамазепін

(n = 19) як монотерапію протягом більше ніж 2 років, і порівнювали їх результати з контрольною групою, подібною за віком. Чоловіки з епілепсією, які приймали вальпроат натрію або карбамазепін, мали значно нижчі значення рівня фолікулостимулюючого гормону й більш високі значення С-пептидів порівняно з групою контролю. Що стосується можливих специфічних ефектів, то пацієнти, які отримували вальпроати, мали значно вищі рівні дегідроепіандро-стерону й нижчі концентрації фолікулостимулюючого гормону й лютеїнізуючого гормону порівняно з групою контролю, але не було знайдено відмінностей у співвідношенні тестостерону/глобуліну, що зв'язує статевий гормон, або рівнях андростендіону. У чоловіків, які приймали вальпроати, також спостерігалось значно нижче співвідношення вільного карнітину до загального карнітину, що може мати наслідками порушення рухливості сперми, а також більш високі концентрації інсуліну й С-пептидів. У пацієнтів, які приймали карбамазепін, було значно нижче співвідношення тестостерону/глобуліну, що зв'язує статевий гормон, ніж у чоловіків групи контролю. Порівняно з пацієнтами, які приймали карбамазепін, у чоловіків на вальпроатах спостерігалися значно вища концентрація дегідроепіандростерону й нижчий рівень фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, а також нижче відношення вільного карнітину до загального карнітину. Визначена вікова залежність в усіх трьох групах щодо рівня гормонів. Специфічні для медикаментів ендокринні ефекти вальпроату натрію і карбамазепіну також були виявлені. Тривале лікування вальпроатом призводить до значних змін у співвідношенні дегідроепіандростерону, фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, інсуліну, С-пептиду й карнітину. Тривале лікування карбамазепіном призводить до значного зниження співвідношення тестостерону/глобуліну, що зв'язує статевий гормон.

Дослідження S. Hamed із співавт. було спрямоване на оцінку статевого й репродуктивного здоров'я в групі чоловіків із генералізованою епілепсією. Загалом у дослідження було включено 44 чоловіки із генералізованою епілепсією віком від 18 до 48 років (29,2 ± 9,9 року) і тривалістю захворювання від 2 до 35 років (11,2 ± 7,4 року). Тридцять чотири пацієнти приймали один або декілька протиепілептичних препаратів (вальпроєву кислоту — 8, карбамазепін — 17, комбінацію карбамазепіну й вальпроєвої кислоти — 9, десять хворих не отримували медикаментозного лікування) [29]. Проводились сексологічні й психологічні інтерв'ю разом із вимірюванням рівня загального тестостерону в сироватці крові, рівнів естрадіолу, фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормону й пролактину. Гіпосексуальність була діагностована в 61,4 % хворих. Еректильна дисфункція і передчасна еякуляція мали

місце у 70,4 і 66,7 % відповідно. Такі зміни, як гіпосексуальність, тривалість нападів і їх незадовільний контроль протиепілептичними засобами, були суттєво пов'язані з депресивними симптомами. Порівняно з контрольною групою (здорові особи) всі пацієнти мали підвищений рівень естрадіолу ($p < 0,001$), у 10 хворих рівень фолікулостимулюючого гормону ($n = 4$) і лютеїнізуючого гормону ($n = 6$) перевищував показники групи контролю, у двох хворих спостерігалась гіперпролактинемія. Хоча середнє значення загального тестостерону в пацієнтів залишалось у межах норми, у гіпосексуальних чоловіків воно було значно нижчим порівняно з негіпосексуальними ($p < 0,002$), лише у двох пацієнтів з епілепсією помітно знизився рівень загального тестостерону порівняно з групою контролю. Авторами зроблено висновок, що ризик гіпосексуальності й репродуктивних порушень є високим у пацієнтів із генералізованою епілепсією, незважаючи на використання протиепілептичних препаратів. Ризик виникнення сексуальної дисфункції збільшується внаслідок незадовільного контролю над нападами та супутніх депресивних розладів. Також автори припускають, що підвищений рівень естрадіолу може збільшити ризик розвитку сексуальних дисфункцій шляхом зниження активного тестостерону внаслідок негативного зворотного зв'язку, а зниження активного тестостерону, у свою чергу, може зменшити ефективність протиепілептичних препаратів.

У 2012 році M.R. Najafi із співавт. визначили рівні статевих гормонів у хворих на епілепсію, які отримували різні протиепілептичні засоби [30]. Автори порівнювали рівні тестостерону, естрадіолу, дегідроепіандростерону сульфату, глобуліну, що зв'язує статевий гормон, андростендіону, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону й ефективності гонад (співвідношення тестостерону/лютеїнізуючого гормону) в чотирьох групах. Хворі, які отримували карбамазепін, вальпроєву кислоту й ламотриджин, мали значно нижчі середні рівні тестостерону, ніж хворі конт-рольної групи ($p < 0,01$). Утім, пацієнти, які прий-мали ламотриджин, мали значно вищі середні рівні тестостерону, ніж пацієнти з групи карбамазепіну й вальпроату ($p < 0,01$) і контрольної групи ($p < 0,05$). Між групами не було знайдено значних відмінностей у середньому рівні естрадіолу. Рівень андростендіону в групі вальпроату був вищим, ніж у групі карбамазепіну й ламотриджину та контрольній групі ($p < 0,01$). У чоловіків, які приймали карбамазепін, був значно знижений рівень дегідроепіандростерону сульфату, ніж в інших групах ($p < 0,01$). Співвідношення тестостерону й лютеїнізуючого гормону в контрольній групі було більше, ніж в інших групах ($p < 0,01$). З іншого боку, це значення в групі ламотриджину було вищим, ніж у групах карбамазепіну й вальпроату ($p < 0,01$). У групах карбамазепіну й вальпроату не було значної різниці в

співвідношенні тестостерону/лютеїнізуючого гормону. Автори дійшли висновку, що хоча середній рівень репродуктивних гормонів був нижчим у групі ламотриджину порівняно з контрольною групою, серед традиційних протиепілептичних препаратів ламотриджин має найменшу негативну дію на рівні репродуктивних гормонів.

У роботі X. Xiaotian зі співавт. вплив вальпроату натрію і леветирацетаму на репродуктивну ендокринну функцію, статеву функцію і сперматозоїди досліджували в чоловіків із Китаю, хворих на епілепсію [31]. Після лікування вальпроатом натрію (n = 32) рівень лютеїнізуючого гормону й фолікулостимулюючого гормону був значно нижчим, ніж у групі контролю (n = 30). Співвідношення біоактивного тестостерону й лютеїнізуючого гормону та рівні пролактину були значно підвищені в групі вальпроату натрію. Не було вірогідних відмінностей у рівні цих гормонів між пацієнтами з групи леветирацетаму (n = 20) і контрольної групи. Показники морфологічної патології сперми були значно вищими в групі вальпроату натрію, ніж у контрольній групі, але суттєво не відрізнялися між групою леветирацетаму й контрольною групою. Коефіцієнт рухливості сперматозоїдів був значно нижчим у групі вальпроату натрію, ніж у контрольних групах, а також у групі леветирацетаму. Пацієнти групи вальпроату натрію і леветирацетаму мали нижчі показники за питаннями 1, 2 і 3 спрощеної анкети Міжнародного індексу еректильної функції, ніж пацієнти групи контролю, але не мали суттєвої відмінності в питаннях 4 або 5. Загальні показники за індексом еректильної функції були значно нижчими в групах вальпроату натрію і леветирацетаму. Автори зробили висновок, що лікування вальпроатом натрію різною мірою негативно впливає на репродуктивну ендокринну функцію, параметри сперми й статеву функцію.

У роботі S. Zhao із співавт. був проведений метааналіз впливу вальпроєвої кислоти на фертильність у чоловіків [32]. Пошук літератури проводився за допомогою електронних баз даних до грудня 2017 року. Рівні репродуктивних факторів, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, глобуліну, що зв'язує статевий гормон, тестостерону, дегідроепіандростерону сульфату й андростендіону в пацієнтів чоловічої статі з епілепсію, яких лікували вальпроатами, порівнювали з показниками здорових осіб групи контролю за допомогою стандартизованої середньої різниці з 95% довірчими інтервалами. Авторами ідентифіковано шість публікацій із загальною кількістю 316 пацієнтів. Було виявлено, що рівні фолікулостимулюючого гормону (p = 0,039) і тестостерону (p = 0,038) у групі хворих, яких лікували вальпратами, були значно знижені порівняно з контрольною групою. Спостерігалося зростання рівнів глобулі-

ну, що зв'язує статевий гормон (p = 0,197), дегідроепіандростерону сульфату (p = 0,126) й андростендіону (p = 0,086), а зниження лютеїнізуючого гормону (p = 0,075) у пацієнтів з епілепсією не досягло статистичної значущості (p > 0,05). Авторами зроблено висновок, що вальпроєва кислота може призвести до значного зниження рівня фолікулостимулюючого гормону й тестостерону та певною мірою може змінити концентрацію лютеїнізуючого гормону, дегідроепіандростерону сульфату, глобуліну, що зв'язує статевий гормон, та андростендіону, що може сприяти репродуктивній дисфункції в пацієнтів чоловічої статі при епілепсії. Автори також зауважують, що клінічним неврологам бажано бути обережними при призначенні вальпроєвої кислоти в репродуктивному віці пацієнтам чоловічої статі з епілепсією.

У дослідженні M. Ceylan із співавт. оцінювались результати монотерапії леветирацетамом 26 чоловіків із нещодавно діагностованою епілепсією [33]. Пацієнтів розподілили на дві групи залежно від того, які напади вони мали — парціальні або генералізовані. Оцінювались результати аналізів сперми до і після лікування та рівні статевих гормонів у сироватці крові (фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, тестостерону, естрадіолу, пролактину). Також реєструвались максимальна доза, добова доза й тривалість лікування для кожної людини. Порівнювались результати до і після лікування та вивчалась кореляція між параметрами сперми й рівнем статевого гормону та тривалістю лікування і дозою. Було виявлено, що рівні статевих гормонів до та після лікування суттєво не відрізнялися. Загальна кількість сперми, відсоток нормальної морфології і функціональної кількості сперми, що були оцінені після лікування, виявились значно нижчими для обох груп порівняно зі значеннями до лікування (p < 0,05). Була помірна кореляція між добовою дозою і зменшенням функціональної кількості сперми (r = 0,41; p = 0,034). Авторами зроблено висновок, що лікування леветирацетамом у вперше діагностованих хворих на епілепсію погіршує параметри сперми без зміни рівня статевих гормонів у перші кілька місяців лікування, і ці результати потребують подальшого вивчення, а також можуть впливати на вибір протиепілептичного препарату в чоловіків з епілепсією.

Вивчався також вплив на фертильність у чоловіків окскарбазепіну, відносно нового протиепілептичного препарату, кетопохідного карбамазепіну, подібного за структурою до карбамазепіну [34]. У той же час окскарбазепін має відмінний від карбамазепіну метаболізм: замість окислення велика частка підлягає відновленню і, можливо, не індукує оксидативну ферментативну систему CYP [35]. У ранніх роботах було продемонстровано, що заміна карбамазепіну на окскарбазепін приводить до нормалізації ендокринного й метаболічного функціонування [36]. У той же час відомо, що у високих дозах

окскарбазепін також може індукувати ферменти CYP [37]. У роботі D. Wu із співавт. досліджували вплив антиепілептичних препаратів (окскарбазепіну, леветирацетаму й ламотриджину) на якість сперми, статеві функції і статеві гормони в дорослих чоловіків з епілепсією [38]. Індивідуальне лікування було призначено випадковим чином для 38 нещодавно діагностованих дорослих пацієнтів — чоловіків з епілепсією. Якість сперми й статеві гормони вимірювали до лікування та через 6 місяців після прийому ліків. Анкетування проводилось за допомогою Міжнародного індексу еректильної функції — 5 і діагностичного інструменту — шкали самооцінки передчасної еякуляції для оцінки статевої функції з подальшим порівнянням зі здоровими добровольцями, а також між самими пацієнтами до і після лікування. Загальна кількість сперми, швидкість руху вперед, виживаність і кількість сперми в групі з епілепсією були нижчими, ніж у здорових осіб із групи контролю ($P < 0,05$). Швидкість руху вперед і виживаність сперми після лікування окскарбазепіном були значно вищими, ніж до лікування ($P < 0,05$). Усі параметри сперми після прийому леветирацетаму й ламотриджину показали можливу тенденцію до покращання, але без суттєвої статистичної різниці. Не було виявлено суттєвої різниці в сексуальній функції між пацієнтами з епілепсією і контрольною групою, а також до та після лікування трьома різними протиепілептичними препаратами. Не було знайдено вірогідної різниці в рівнях статевих гормонів у групі хворих на епілепсію до лікування порівняно зі здоровими з групи контролю або при порівнянні результатів до та після лікування трьома різними протиепілептичними препаратами. Рівень фертильності в пацієнтів з епілепсією був значно нижчим, ніж у здорових осіб із групи контролю ($P < 0,05$). Авторами зроблено висновок, що якість сперми в чоловіків з епілепсією знижується ще до початку лікування. Протиепілептичні препарати (окскарбазепін, леветирацетам і ламотриджин) не мають істотного впливу на статеву функцію і статеві гормони, а окскарбазепін може покращити такі показники сперми, як швидкість руху вперед і виживаність.

У дослідженні Ocek зі співавт. оцінювався вплив монотерапії карбамазепіном і вальпроатом натрію на статеву функцію, статеві гормони й показники сперми в пацієнтів чоловічої статі з епілепсією [39]. Загалом 59 пацієнтів — чоловіків з епілепсією, з яких 30 були на монотерапії вальпроатом натрію, а 29 — на монотерапії карбамазепіном, були включені в дослідження. Була створена також контрольна група з 30 здорових чоловіків. У досліджуваних вивчали рівні лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, пролактину, вільного тестостерону, естрадіолу, глобуліну, що зв'язує статевий гормон, і співвідношення біоактив-

ного тестостерону/біоактивного естрадіолу, біоактивного тестостерону/лютеїнізуючого гормону. В усіх групах проводився аналіз сперми й тест на еректильну дисфункцію. У результаті дослідження було виявлено, що рівні естрадіолу й дегідроепіандростерону сульфату були вищими в групах вальпроату й карбамазепіну порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$ і $p = 0,014$ відповідно). Зниження рівня вільного тесто-стерону в групі вальпроату було статистично значущим ($p = 0,038$). Не було виявлено жодної суттєвої різниці в рівнях лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону й глобуліну, що зв'язує статевий гормон ($p > 0,05$). Співвідношення біоактивного тестостерону/біоактивного естрадіолу були низькими як у групі вальпроату, так і в групі карбамазепіну ($p < 0,001$ і $p < 0,001$ відповідно), тоді як співвідношення біоактивного тестостерону/лютеїнізуючого гормону було низьким лише в групі карбамазепіну ($p = 0,033$). При аналізі сперми обсяг і кількість нормальних сперматозоїдів виявились значно нижчими в пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Не було відмінностей між групами у показниках аномальної морфології сперми. Було виявлено, що показники еректильної дисфункції були значно нижчі в групах вальпроату й карбамазепіну ($p < 0,001$). Авторами зроблено висновок, що терапія вальпроатом або карбамазепіном може призвести до порушення регуляції статевих гормонів, сексуальної дисфункції і змін сперми в пацієнтів чоловічої статі з епілепсією і що це необхідно враховувати при підборі протиепілептичних препаратів у молодих чоловіків.

У дослідженні Mohamed із співавт. оцінювався вплив монотерапії вальпроатом порівняно з леветирацетамом на репродуктивні функції в нещодавно виявлених чоловіків, хворих на епілепсію [40]. Це порівняльне дослідження включало 50 хворих із нещодавно діагностованою епілепсію. Усі пацієнти підлягали загальному й неврологічному обстеженню, допплерографічній ультрасонографії яєчка, аналізу рівня статевих гормонів у сироватці крові до та після лікування й аналізу сперми. Контрольний пункт повторної оцінки після лікування визначали, якщо минуло 8 тижнів після останнього нападу. Дослідження включало дві групи: I група — 25 пацієнтів, яки приймали вальпроати; II група — 25 пацієнтів, які приймали леветирацетам. Не було виявлено статистично значущої різниці між групами щодо їх базових характеристик. У групі I на контрольній точці після лікування було виявлено значне зниження лютеїнізуючого й фолікулостимулюючого гормону та значне підвищення рівня сироваткового пролактину. У параметрах сперми спостерігалося значне зниження всіх вимірюваних елементів. У II групі рівень статевого гормону в сироватці

крові суттєво не змінився після лікування, але показники аналізу сперми були значно зменшені за всіма параметрами. При порівнянні між цими двома групами спостерігалось значне зниження концентрації сперми серед хворих II групи зі значним зниженням нормальної морфології сперми серед хворих I групи. Авторами зроблено висновок, що і вальпроати, і леветирацетам мають несприятливий вплив на сперму чоловіків, хворих на епілепсію, а вальпроати ще й несприятливо впливають на рівні статевих гормонів.

Результати дослідження R.S. Calabrò із співавт. щодо впливу окскарбазепіну на фертильність чоловіків є суперечливими, оскільки базуються на недостатній кількості спостережень [41].

Метою квазіекспериментального дослідження M. Mazdeh зі співавт. була оцінка впливу протиепілептичних препаратів на гормональну й сексуальну функцію в чоловіків з епілепсією [42]. У дослідження були включені пацієнти з епілепсією віком від 18 до 50 років, які дали згоду на участь у ньому, були одруженими й сексуально активними. Метод послідовного відбору проб застосовувався для відбору учасників дослідження. Відповідний розмір вибірки для дослідження був розрахований за допомогою програмного забезпечення STATA. Дослідження було проведено на 69 суб'єктах чоловічої статі з діагнозом генералізованої або вогнищевої епілепсії і 23 здорових чоловіках. Суб'єкти контрольної групи відповідали за віком пацієнтам з епілепсією. Пацієнти з епілепсією були поділені на три групи по 23 особи у кожній, які отримували монотерапію вальпроатом натрію, карбамазепіном і леветирацетамом відповідно. Критеріями виключення були наявність ендокринних порушень, таких як цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози або гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція, депресивного розладу або іншого психічного розладу, анатомічних дефектів яєчок, включно з варикоцеле або кістою сперматоцеле, зловживання алкоголем, історія гормональної терапії і будь-яке інше системне порушення. Рівень лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, вільного тестостерону й глобуліну, що зв'язує статевий гормон, оцінювали в усіх учасників дослідження на початковому етапі й через 6 місяців. Статеву функцію оцінювали за Міжнародним індексом еректильної функції. На початку дослідження статеві функції та статеві гормони були майже однаковими в контрольній групі й у групах з епілепсією ($p > 0,05$). Через 6 місяців показники значно знижувались у хворих на епілепсію порівняно з контрольною групою. Гірші показники статевої функції спостерігалися в пацієнтів, які отримували вальпроат натрію, тоді як прийом леветирацетаму мав найменші негативні наслідки. Усі критерії сексуальної функції, крім сексуального потягу, були

Таблиця 1. Порівняльна оцінка впливу протиепілептичних препаратів на рівні статевих гормонів і фертильність у чоловіків

Автори дослідження	Рік публікації результатів дослідження	Препарати, що оцінювались, і кількість хворих	Препарат із найменшим негативним впливом на рівні статевих гормонів і фертильність у чоловіків
Rättyä J., Turkka J., Pakarinen A.J. et al.	2001	Вальпроєва кислота (n = 21), карбамазепін (n = 40), окскарбазепін (n = 29)	Окскарбазепін
Herzog A.G., Drislane F.W., Schomer D.L. et al.	2005	Карбамазепін (n = 25), фенітоїн (n = 25), ламотриджин (n = 25)	Ламотриджин
Røste L.S., Taubøll E., Mørkrid L. et al.	2005	Вальпроат натрію (n = 16), карбамазепін (n = 19)	Не виявлено суттєвої різниці між препаратами
Hamed S., Mohamed K., El-Taher A. et al.	2006	Вальпроєва кислота (n = 8), карбамазепін (n = 17), комбінація карбамазепіну й вальпроєвої кислоти (n = 9)	Не виявлено суттєвої різниці між препаратами
Najafi M.R., Ansari B., Zare M., Fatehi F., Sonbolestan A.	2012	Карбамазепін (n = 18), вальпроєва кислота (n = 15), ламотриджин (n = 17)	Ламотриджин
Xiaotian X., Hengzhong Z., Yao X., Zhipan Z., Daoliang X., Yumei W.	2013	Вальпроат натрію (n = 32), леветирацетам (n = 20)	Леветирацетам
Wu D., Chen L., Ji F. et al.	2018	Окскарбазепін (n = 16), леветирацетам (n = 11), ламотриджин (n = 11)	Окскарбазепін
Ocek L., Tarhan H., Uludağ F.İ. et al.	2018	Вальпроат натрію (n = 30), карбамазепін (n = 29)	Не виявлено суттєвої різниці між препаратами
Mohamed Wafaa S., Nageeb Rania S., Hashim Noha A., Omran Alaa A.	2019	Вальпроати (n = 25), леветирацетам (n = 25)	Леветирацетам
Mazdeh M., Heidari M., Taheri M., Ghafouri-Fard S.	2020	Вальпроат натрію (n = 23), карбамазепін (n = 23), леветирацетам (n = 23)	Леветирацетам

нижчими в пацієнтів, які отримували вальпроат натрію, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Порівняння середніх значень показало значну різницю між вальпроатом натрію і леветирацетамом у всіх оцінюваних доменах. Авторами зроблено висновок, що леветирацетам є препаратом вибору для сексуально активних пацієнтів порівняно з іншими звичайними протисудомними препаратами.

Порівняльна оцінка впливу протиепілептичних препаратів на рівні статевих гормонів і фертильність чоловіків наведена в табл. 1.

Підсумовуючи факти, наведені вище, можна стверджувати, що існує відносна недостатність інформації щодо впливу протиепілептичних препаратів на фертильність у чоловіків, що обумовлює необхідність проведення в майбутньому досліджень, спрямованих на вивчення впливу цих препаратів саме на фертильність чоловіків, а не тільки жінок. При призначенні протиепілептичних засобів, у свою чергу, необхідно враховувати їх вплив на фертильність у чоловіків, надаючи перевагу препаратам з найменшим негативним впливом, на зразок леветирацетаму, ламотриджину й окскарбазепіну.

Висновки

1. З антиепілептичних препаратів, що широко використовуються в наш час, найбільш вивчений вплив на фертильність у чоловіків має вальпроєва кислота, що діє негативно на статеві функції і зазвичай не рекомендується більшістю дослідників для призначення чоловікам репродуктивного віку, а також підліткам.

2. Існує потреба в узагальненні вже існуючих даних і подальших масштабних мультицентрових дослідженнях, спрямованих на вивчення впливу низки протиепілептичних препаратів на фертильність у чоловіків.

3. При призначенні протиепілептичних засобів пацієнтам чоловічої статі з епілепсією необхідно враховувати їх ефект на фертильність, надаючи перевагу препаратам з найменшим негативним впливом на гормональний фон і статеві функції.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури знаходиться в редакції

UA-LEVI-PUB-092020-055

Отримано/Received 02.02.2020
Рецензовано/Revised 12.02.2020
Прийнято до друку/Accepted 18.02.2020

Приборкай енергію **ХВИЛІ**

ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам

- Доведена ефективність при парціальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів [1, 2]
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії [3-5]
- Один з найдоступніших за ціною леветирацетамів в Україні [6]

Препарат року 2017

acino

Швейцарські стандарти якості

UA-LEVI-IM-042019-016

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ
Діюча речовина. Леветирацетам. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. **Фармакологічні властивості.** Леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca2+ шляхом часткового пригнічення току через Ca2+ канали N-типу і зниження вивільнення Ca2+ з інтранейронального депо, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку і β-карболінами, а також зв'язується зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2А, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. **Показання.** Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію, міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судоми, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топіраматом), вертиго, назофарингіт, кашель, шкірне висипання, астенія/стомлюваність тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України.** Таблетки: № UA/11396/01/01, UA/11396/01/02, Наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин оральний: № UA/11396/02/01, Наказ МОЗ України від 16.03.2016 № 197. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній «Асіно» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Lyseng-Williamson K.A. Drugs. 2011 Mar 5;71(4):489-514. 2. Kojovic M. et al. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47-62. 3. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324-6. 4. Tonekaboni S.H. et al. 2010 Aug; 90(3):273-7. 5. Chen J, et al. The clinical efficacy and safety of levetiracetam add-on therapy for child refractory epilepsy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Jun;20(12):2689-94. 6. Тижневик «Аптека», http://www.apteka.ua.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua