

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2010 Том 2 №1



Выпуск посвящен
100-летию Российской
Противозепилептической Лиги

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74999409938; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2009 Издательство ИРБИС

РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У МУЖЧИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Крикова Е.В.,
Чуканова А.С., Бурд С.Г.

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Росздрава

В настоящей статье обсуждена проблема нарушения репродуктивной функции и сексуального здоровья у мужчин, страдающих эпилепсией. Рассмотрена этиология этих дисфункций, скорее всего она полиэтиологична, и эпилепсия, и применяемые препараты для ее лечения тесно взаимосвязаны и оказывают значимое влияние на проявления данной патологии. Нарушение уровня половых стероидных гормонов, функционирования гипоталамо-гипофизарной системы, а также тестикулярной функции являются одной из основ репродуктивной дисфункции у мужчин с эпилепсией. Психосоциальные осложнения, связанные с эпилепсией, могут отразиться на репродуктивном здоровье и половой жизни. Врачи-клиницисты должны больше уделять внимание данному роду проблемам, т.к. пациенты могут часто не распознавать или противиться признанию тех или иных нарушений.

Ключевые слова: эпилепсия, репродуктивная функция, АЭП, мужчины

Современные принципы лечения эпилепсии подразумевают не только количественный показатель – уменьшение количества приступов с достижением медикаментозной, а в идеале и клинической ремиссии, но и качественное улучшение жизни пациента. Качество жизни при эпилепсии тесно связано с эффективностью, переносимостью и безопасностью противосеизмической терапии (Baker G., 1998). Учитывая негативное влияние данного заболевания на качество жизни пациентов, оценка и улучшение показателя качества жизни признана важным компонентом программы лечения больных эпилепсией (Wilde M., 1996, Bishop M., 2002, 2003).

Качество жизни больных эпилепсией подразумевает социально-активный образ жизни – обучение, работа, семья, деторождение и многое другое. Соответственно, при назначении противосеизмического препарата врач должен учитывать множество факторов, таких, как возраст, пол, сопутствующую

патологию, социальный статус, «пожелания» самого больного для того, чтобы подобрать препарат, позволяющий максимально индивидуализировать лечение пациента. Одним из факторов, влияющих на качество жизни пациентов и определяющих нормальное физиологическое функционирование организма, является функционирование репродуктивной системы, что важно как для женщин, так и для мужчин.

Репродуктивная и сексуальная дисфункции типичны для людей, страдающих эпилепсией, и не дифференцируются по половому признаку, так как им подвержены в равной степени как мужчины, так и женщины. Более того, сексуальные расстройства могут иметь соматическую, психологическую и социальную основу (Morrell M., 2004). Заявленная частота случаев гипосексуальности и сниженной потенции у мужчин с эпилепсией варьируется от 38 до 71% (Herzog A, 1986, Toone B., 1983, Morrell M., 1997, Murialdo G., 1995, Fenwick P., 1985). Нарушение полового влечения и возбуждения описаны у 30-60% людей с эпилепсией. Около трети сексуально активных мужчин с эпилепсией имеют трудности с эрекцией или эякуляцией (Pritchard, 1980; Taylor, 1969; Blumer, 1967; Hierons, Saunders, 1966). Этиология этих дисфункций мультифакториальна, и эпилепсия сама по себе, а также применяемые препараты для ее лечения, тесно взаимосвязаны и оказывают сильное влияние на функционирование репродуктивной системы. Сопутствующая терапия лекарственными средствами, такими, как ингибиторы монооксидазы, фенотиазины, барбитураты, бензодиазепины, метилдофа, β-блокаторы, α-адреноблокаторы, антихолинергетики, стимуляторы и др. может также опосредовать развитие сексуальной дисфункции. Среди факторов риска стоит отметить наличие у больных различных заболеваний: сердечно-сосудистых (гипертоническая болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия), эндокринных (гиперпролактинемия, гипо- и гипертиреоз, предельно низкий тестостерон), ренальных, урогенитальных, онкологических, неврологических (травмы, поражения спинного мозга, полинейропатии различного генеза и др.), психических (психозы, депрессии, биполярные расстройства,

следствие религиозных, социальных, семейных табу, ранний сексуальный опыт, низкая самооценка) (Montouris G., 2005).

Механизмы, лежащие в основе развития половой дисфункции при эпилепсии условно можно подразделить на два типа: психосоциальные и физиологические. Психосоциальные связаны с ограничением социальной активности, низкой самооценкой, ограниченной возможностью нормальных половых отношений, неприятия факта болезни. Одним из важнейших факторов, утяжеляющих психосоциальные сексуальные нарушения, является сохранение эпилептических приступов, которые приводят к ощущению уязвимости, беспомощности, неполноценности, мешают установлению нормальных отношений с половым партнером (Morrell M., 1997). Важно понимать, что сексуальные ощущения могут являться компонентом эпилептического приступа, формируя негативное отношение к появлению половых реакций. Пациенты боятся, что их сексуальная активность может спровоцировать приступы, особенно те, чей приступ вызывается гипервентиляцией или физической активностью. Тем самым больные избегают сексуальных контактов, что приводит к усилению аутостигматизации и еще большей изоляции пациента от общества.

Физиологические факторы затрагивают нарушения, вызванные церебральной, гормональной дисфункциями, а также действием противоэпилептических препаратов (ПЭП).

При анализе церебральных причин развития сексуальной дисфункции стоит учитывать как минимум два фактора. Во-первых, сама по себе дисфункция мозга, приводящая к возникновению эпилептических приступов, и, во-вторых, локализация эпилептического очага. Доказано, что дисфункция лимбических структур предрасполагает к развитию сексуальных расстройств. Развитие сексуальной дисфункции может быть также связано с наличием эпилептического синдрома и эпилептического очага. Пациенты с эпилепсией височной доли более подвержены гипогонадизму и сексуальным патологиям. Ранее было показано, что сексуальные изменения могут быть также опосредованы вовлечением в эпилептическую активность медиальных височных структур (Blumer D., 1967). В исследовании Morrell M., 1994 приток крови к генитальной области под влиянием сексуально-возбуждающих стимулов оказывался пониженным у мужчин и женщин с эпилепсией височной доли, хотя субъективная оценка полового возбуждения пациентов не отличалась от той, что была у контрольных испытуемых. Стоит также отметить меньший сексуальный опыт у больных с эпилепсией по сравнению с группой контроля. Авторы пришли к выводу, что сексуальная дисфункция у некоторых пациентов с эпилепсией височной доли может быть отчасти связана со снижением одного аспекта физиологического полового возбуждения.

В другом исследовании (Hierons, Saunders, 1966) было продемонстрировано, что импотенция может быть опосредована органическими нарушениями височной доли.

Гормональные нарушения при эпилепсии возникают как в результате продолжающихся приступов, так и вследствие интериктальной дисфункции мозга. Эпилептиформные разряды в межприступном периоде могут прерывать височно-лимбическую модуляцию гипоталамо-гипофизарной функции. Это подтверждается показателями тесной временной связи между пароксизмальными эпилептиформными разрядами и патологическими нарушениями секреции пролактина и лютеинизирующего гормона (ЛГ) (Sperling M., 1986, Herzog A., 2003). Эпилептические приступы могут изменять выделение гипоталамического и гипофизарного гормонов, тогда, как некоторые противоэпилептические препараты изменяют концентрацию половых стероидных гормонов. Нарушения эпилептоморфной природы могут стимулировать или угнетать гипоталамус. Это приводит к увеличению или снижению ГТРГ – гонадотропин-рилизинг гормона, что обуславливает стимуляцию или торможение выделения гипофизом лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулло-стимулирующего гормона (ФСГ). Клинически данные гормональные нарушения приводят к гипосексуальности, снижению потенции, гипогонадотропному гипогонадизму, нарушению полового желания и половой активации (Montouris G., 2005). Проведенные исследования демонстрируют, что у некоторых мужчин и женщин с подобным нарушением концентрация ЛГ может увеличиваться во время генерализованного приступа и снижаться во время височных парциальных приступов. Уровень пролактина в межприступный период также может повышаться. Более, чем двукратное межприступное повышение пролактина наблюдается у всех пациентов с генерализованными тонико-клоническими приступами, у большинства пациентов со сложными парциальными приступами и у некоторых пациентов с простыми парциальными приступами. Гиперпролактинемия у мужчин приводит к импотенции, снижению полового влечения, олигозооспермии, бесплодию (Rodin E., 1984, Montouris G., 2005).

О влиянии противоэпилептических препаратов на репродуктивную функцию известно давно. Так, исследования 1850-годов показали что соли, содержащиеся в бромиде, применяемых для лечения эпилепсии, могут вызывать импотенцию (Mattson R., 1985).

Противоэпилептические препараты, индуцирующие печеночную микросомальную ферментативную систему, увеличивают метаболизм половых гормонов и стероидных гормонов надпочечников, а также индуцируют синтез стероид-связывающего глобулина (ССГ) (Morrell M., 2004). Ферментиндуцирующие ПЭП приводят к повышению скорости метаболизма

половых стероидных гормонов, к тому же повышение концентрации связанных белков снижает их свободную, биологически активную фракцию. Клинические данные нарушения проявляются в виде гипосексуальности, сниженной потенции, гипогонадотропного гипогонадизма (Montouris G., 2005).

Первые работы, в которых появились сообщения о репродуктивных нарушениях эндокринного характера у мужчин, принимающих ПЭП, относятся к 1970–80 годам (Мухин К.Ю., 1989, Barragry J. et al., 1978; Dana-Haeri J. et al., 1982, Toone B. et al., 1983). Так, было обнаружено, что на фоне противосудорожной политерапии уровень тестостерона и ССГ значительно повышается, тогда как уровень биоактивных андрогенов снижается относительно нормы (Dana-Haeri J. et al., 1982, Toone B. et al., 1983, 1984; Rodin E. et al., 1984). Дополнительно проведенные исследования продемонстрировали, что фермент индуцирующие препараты, принимаемые в режиме монотерапии, способствуют повышению сывороточного уровня ССГ и вызывают снижение свободных андрогенов, что, в свою очередь, может привести к сексуальной дисфункции у некоторых мужчин (MacPhee G. et al., 1988, Isojarvi J. et al., 1990, Isojarvi J. et al., 1995, Murialdo G et al., 1994, Duncan S et al., 1999, Murialdo G et al., 1987).

В многочисленных рандомизированных исследованиях было показано, что снижение либидо или импотенция наблюдается у 16% пациентов на фоне приема феноталала, в 12% случаях – при монотерапии фенитоином и в 13% случаях – на фоне терапии карбамазепином. Впоследствии в рандомизированных исследованиях было показано, что на фоне монотерапии карбамазепином, фенитоином, феноталалом или примидоном у 11–22% пациентов были выявлены снижение либидо или импотенция (Mattson R., 1985).

По эндокринным показателям прием фенитоина сопровождался снижением количества биоактивных андрогенов несмотря на повышение концентрации общего сывороточного уровня тестостерона. Также отмечался повышенный уровень сывороточного эстрадиола, что объясняет сексуальные дисфункции у некоторых мужчин (Herzog AG et al, 1991).

Влияние карбамазепина на репродуктивную эндокринную систему в целом совпадает с эффектом дифенина за исключением того, что карбамазепин не вызывает повышение сыворотки общего тестостерона или концентрации эстрадиола (MacPhee G., et al., 1988, Isojärvi J., et al., 1990, Rättyä J., et al., 2001). В результате многочисленных перекрестных, проспективных исследований было установлено, что несмотря на стабильность общего уровня тестостерона, наблюдается повышение сывороточной концентрации ССГ, что приводит к снижению уровня свободных биоактивных андрогенов (ПСА – показатель свободных андрогенов) (MacPhee G., et al., 1988, Isojärvi J., et al., 1990, 1995, Rättyä J., et al., 2001).

Прием карбамазепина ассоциирован с прогрессирующим подъемом уровня сывороточного ССГ, что приводит к низким индексам ПСА, отражающим пониженный уровень сыворотки свободного биоактивного тестостерона у пациентов мужского пола (Isojärvi J., et al., 1995). Что интересно, это прогрессирующее изменение может привести к сексуальной дисфункции у мужчин, страдающих эпилепсией, после продолжительного приема карбамазепина (Isojärvi J., et al., 1995, Rättyä J., et al., 2001). По имеющимся сведениям, сывороточный общий тестостерон и свободный тестостерон регистрируются в пределах нормы в большинстве исследований монотерапии карбамазепином мужчин, страдающих эпилепсией. Расхождение между низкой величиной ПСА и неизменной концентрацией сывороточного свободного тестостерона может объясняться вытеснением тестостерона из сывороточного белка при помощи карбамазепина (Isojärvi J., et al., 1988, 1989). Помимо описанных выше биохимических показателей у мужчин, принимающих дифенин или карбамазепин, отмечался низкий сывороточный уровень дигидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) (MacPhee G., et al., 1988, Isojärvi J., et al., 1990). ДГЭАС является слабым андрогеном, выделяемым корой надпочечников, и клиническое значение пониженной концентрации сывороточного уровня ДГЭАС неизвестно.

Феноталбитал, дифенин и карбамазепин известны как индукторы цитохромной ферментативной системы P450 (CYP) печени, и предполагается, что метаболизм гормонов и синтез гормоно-связующих глобулинов повышается во время лечения посредством этих препаратов как результат индукции печеночных ферментов (Isojärvi J., et al., 1995, Perucca E., et al., 1984). В то же время, на уровне базального или индуцированного сывороточного пролактина или гонадотропина не было обнаружено каких-либо стойких патологий у мужчин, принимающих феноталбитал, дифенин или карбамазепин при эпилепсии (MacPhee G., et al., 1988; Isojärvi J., et al., 1990). Предполагается, что дифенин может снижать подвижность сперматозоидов (Chen S., et al., 1992). Кроме того, в одном из экспериментов применение дифенина было связано с сокращением объема семенной жидкости и концентрации сперматозоидов, хотя различия с пациентами, не принимавшими ПЭП, были незначительны, если вообще были (Tapeja N., et al., 1994). Также остается неизвестным, связаны ли эти изменения качества спермы на фоне приеме дифенина с репродуктивными эндокринными эффектами самого препарата. Многие авторы выдвигают предположение о том, что карбамазепин также может влиять на подвижность сперматозоидов.

Впервые это наблюдалось в лабораторных условиях, где было выявлено прямое влияние карбамазепина на спермий (Chen S., et al., 1992). Более того, в ряду других экспериментов было показано снижение

общего количества сперматозоидов у крыс на фоне терапии карбамазепином, а также подавление образования тестостерона в клинически релевантных дозах на клеточной модели Лейдига *in vitro* (Cohn H., et al., 1982, Kühn-Velten W., et al., 1990). Недавно, в двух клинических исследованиях на мужчинах, страдающих эпилепсией, было продемонстрировано, что прием карбамазепина ассоциирован со снижением подвижности сперматозоидов и увеличением частоты морфологических нарушений спермы (Isojärvi JT et al., 2004; Rösté LS et al., 2003).

Вальпроевая кислота не является индуктором ферментов печени и в ранних работах было показано отсутствие ее значимого влияния на репродуктивную эндокринную систему у мужчин (Perucca E., et al., 1984, MacPhee G., et al., 1988; Isojarvi J., et al., 1990). В то же время, выборка пациентов в данных работах была ограничена. В одном из исследований сывороточный уровень гонадотропина был низким, а индекс ПСА высоким у мужчин, принимавших вальпроат (Isojarvi J., et al., 1990), тогда как в другом исследовании он регистрировался в пределах нормы (MacPhee G., et al., 1988). Уровни сывороточного тестостерона и андростерона также были в пределах нормы (MacPhee G., et al., 1988, Isojarvi J., et al., 1990). Кроме того, в работе Geisler et al., 1997) на фоне терапии вальпроевой кислотой был выявлен низкий уровень фолликуло-стимулирующего гормона, тогда как сывороточный уровень ЛГ, ДГЭАС, ССГ, андростенедиона, тестостерона и эстрогена сульфата находились в пределах нормы. Уровень базального и индуцированного сывороточного пролактина у мужчин, принимавших вальпроат, в большинстве случаев был также в пределах нормы (MacPhee G., et al., 1988; Isojarvi J., et al., 1990, Franceschi M., et al., 1984).

Таким образом, вальпроевая кислота считается относительно безопасным препаратом для мужчин в отношении эндокринной системы. В то же время, согласно последним исследованиям, помимо снижения уровня гонадотропина вальпроат повышает концентрацию андростенедиона у мужчин с эпилепсией (Rättyä J et al., 2001; Isojärvi JI et al., 2004). Механизм, с помощью которого вальпроевая кислота влияет на эндокринную репродуктивную функцию, остается неизвестным. По-видимому, ГАМК нейроны модулируют норадренергическую нейротрансдукцию к гонадотропин-рилизинг нейронам, что выражается в измененной секреции гонадотропин-рилизинг гормона и лютеинизирующего гормона (Everitt B., et al., 1986). Помимо прямого эффекта на мембраны нервных клеток вальпроевая кислота изменяет ГАМК нейротрансдукцию, посредством которой она может изменять секрецию гонадотропинов (Everitt B., et al., 1986). С другой стороны, нельзя отрицать гипотезу прямого эффекта вальпроевой кислоты на тестикулярный андрогеновый синтез. На сегодняшний день отсутствуют свидетельства

корреляции между сексуальной дисфункцией и репродуктивным эндокринным эффектом вальпроатов (Rättyä J., et al., 2001). В то же время, известны случаи бесплодия среди мужчин, принимавших вальпроат при терапии эпилепсии (Yerby M., McCoy G., 1999). Результаты экспериментов *in vitro* указывают на прямой эффект вальпроевой кислоты на подвижность сперматозоидов вне зависимости от эндокринных изменений, а в моделях на животных при терапии вальпроатом в терапевтически релевантных концентрациях были обнаружены тестикулярная атрофия и сниженный сперматогенез (Walker R., et al., 1990, Rösté L., et al., 2001). В двух недавних клинических исследованиях была показана корреляция между терапией вальпроатом и сниженной подвижностью сперматозоидов, высокой частотой аномалий спермы и небольшим размером тестикул у мужчин с эпилепсией (Isojärvi J., et al., 2004, Rösté L., et al., 2003).

Окскарбазепин, кето-производное карбамазепина, представляет собой новый ПЭП, сходный по структуре с карбамазепином (Grant S., et al., 1992). В то же время, окскарбазепин имеет отличный от своего предшественника печеночный метаболизм – вместо окисления большая часть препарата подвергается восстановлению, и, по-видимому, не индуцирует оксидативную CYP ферментативную систему (Larkin J., et al., 1991). В ранних работах было продемонстрировано, что замена карбамазепина (индуктора печеночных ферментов) на окскарбазепин приводит к нормализации эндокринного и метаболического функционирования (Isojärvi J., et al., 1994,1995). В то же время существуют свидетельства того, что в высоких дозах окскарбазепин также может индуцировать ферменты CYP (Patsalos P., et al., 1990), и в одной из работ указывается на то, что окскарбазепин в высоких дозах может оказывать эффект на биоактивность сывороточных стероидов за счет повышения уровня сывороточного тестостерона и дигидроэпиандростерон сульфата (Rättyä J., et al., 2001). Авторы другого недавнего клинического исследования высказывает предположение об ассоциации окскарбазепина с повышенной частотой морфологических аномалий спермы (Isojarvi J., et al., 2004). При оценке сексуального функционирования и уровня репродуктивных гормонов у пациентов с эпилепсией, уровень биоактивного тестостерона биоактивного эстрадиола и биоактивного тестостерона/ лютеинизирующего гормона были значительно ниже у пациентов, принимающих фермент-индуцирующие ПЭП, чем в группе ламотриджина и контрольной группе. Уровень дигидроэпиандростерон сульфата был также значительно выше в группе фермент-индуцирующих ПЭП (Herzog A., et al., 2004).

Гормональный эффект ряда других новых ПЭП (фелбамат, габапентин, левитирацитам, тиагабин, топирамат и вигабатрин) в настоящий момент еще недостаточно изучен на популяции пациентов

мужского пола. Однако есть возможность, что они станут альтернативой при выявлении репродуктивных эндокринных расстройств при применении ПЭП предыдущих поколений (Isojarvi J., et al., 2005).

Рекомендации о коррекции сексуальной дисфункции у мужчин, страдающих эпилепсией, не разработаны должным образом, однако помощь пациентам с эпилепсией с данной дисфункцией должна осуществляться. На первом этапе пациенту необходимо разъяснить возможное влияние эпилепсии и принимаемых ПЭП на сексуальную и репродуктивную функции, а также возможности коррекции выявленных нарушений, которые могут включать в себя гормонозаместительную терапию, препараты для коррекции эректильной дисфункции и операции.

Возможности применения гормонозаместительной терапии в комплексном лечении эпилепсии у мужчин обсуждаются давно. Daniels et al. (1984) обнаружили положительную динамику в устранении сексуальной дисфункции, сопровождающуюся контролем приступов в плацебо-контролируемом исследовании, с применением внутримышечного тестостерона.

Применение препарата на основе тестостерона позволило выявить заметное улучшение не только в течение заболевания, но и оказало влияние на сексуальные нарушения, что выражалось в изменении характера приступов, которые становились более abortивными, и в снижении их количества. Продемонстрирован благоприятный эффект на эректильную дисфункцию, что проявлялось увеличением спонтанных эрекций и восстановлением эякуляторной функции (Мухин К.Ю., 1989).

В 1998 Herzog et al. установили, что заместительная терапия тестостероном привела к умеренному улучшению сексуальности, и пришли к выводу, что одна заместительная терапия тестостероном недостаточна для значительного улучшения сексуальной функции, потому, как ароматазы, индуцированные ПЭП, превращают дополнительный тестостерон в эстрадиол. Улучшение и сексуальности и частоты приступов было достигнуто в случае лечения мужчины с применением КБЗ, ингибитора ароматаз тестостерона в комплексе с тестостероном. У всех мужчин наступила нормализация уровня биоактивного тестостерона, но уровень эстрадиола был значительно ниже у мужчин, которые принимали тестостерон в комплексе с тестостероном. У этих мужчин также показатели улучшения сексуальной и репродуктивной функции согласно вопроснику оказались втрое выше, чем у тех, которые пролечились одним лишь тестостероном. Harden и Mac Lusk (2005), сделали доклад о применении ингибитора ароматаз, летрозола, что проявлялось в нормализации уровня

тестостерона и улучшило сексуальное функционирование. В дополнение, летрозол, применяемый вместе с ПЭП, повысил контроль приступов. Эффект был устойчивым, но после отмены летрозола частота приступов увеличилась. С применением летрозола уровень ССГ снизился, а уровни сывороточного тестостерона, ЛГ и ФСГ увеличились. Авторы предполагают, что летрозол произвел центральную перестройку в соотношении тестостерон/эстроген, подавляя эстроген-опосредованную регуляцию по обратной связи, что привело к явному повышению уровней ЛГ и ФСГ.

Качество и частота эрекций может быть улучшена при помощи терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, независимо от причин основного нарушения. Так как препараты этой группы не были изучены применительно к лицам, страдающим эпилепсией, при проведении клинических испытаний припадков зарегистрировано не было. Сопутствующее применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа с ПЭП – индукторами печеночных ферментов может ускорить их отмену, так как они метаболизируются цитохромным ферментом P450 3A4 (Lambert M., 2001).

Однако одной гормонозаместительной терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа недостаточно, необходимо проходить урологическую консультацию для выявления сосудистых или неврологических дисфункций, а также для того, чтобы выбрать подходящую терапию, включая вживление аппаратов (Penovich P., 2000).

Наблюдение в процессе лечения выявило нежелание пациентов заявлять о проблеме, или, на самом деле, недостаток субъективной осведомленности о своей сексуальной дисфункции. Было доказано, что, в частности, те пациенты, у которых начало эпилепсии наступило до полового созревания, являются относительно безучастными в вопросе их гипосексуальности. Неосведомленность о взаимодействии ПЭП и эпилепсии с сексуальной функцией также отрицательно сказывается на выявлении причин данной проблемы. Это очень важно знать, как для пациента, так и для медицинского работника (Lambert M., 2001). Соответственно, осознание сексуальной дисфункции, как типичной проблемы, связанной с эпилепсией, является первоочередным фактором. Пациенты очень часто приходят в замешательство при обсуждении подобного рода проблем, либо испытывают недостаток субъективной оценки наличия и диапазона этих проблем. Врачи также часто испытывают неловкость по этому поводу или не в состоянии признать их частоту и важность. Для осуществления оптимального лечения пациентов с эпилепсией необходимо встретиться лицом к лицу с этими барьерами и преодолеть их.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Мухин К.Ю., Изменение функционального состояния гипофизарно – тестикулярной системы при эпилепсии. Автореферат на соискание ученой степени к.м.н., 1989, Москва.
2. Baker G., Jacoby A., Buck D., Stalgis C., Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997;38:353-62.
3. Barragry J., Makin H., Trafford D., Scott D. (1978) Effect of anticonvulsants on plasma testosterone and sex hormone binding globulin levels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978 Oct;41(10):913-4.
4. Bishop M. Barriers to employment among people with epilepsy: report of a focus group. *J Vocational Rehabil* 2002;17:281-6.
5. Bishop M., Allen C. The impact of epilepsy on quality of life: a qualitative analysis. *Epilepsy Behav* 2003;4:226-33.
6. Blumer D., Walker A. Sexual behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1967;16:37-43.
7. Chen S., Shen M., Chen T., Lai S. (1992) Effects of antiepileptic drugs on sperm motility of normal controls and epileptic patients with long-term therapy. *Epilepsia*. 1992 Jan-Feb;33(1):149-53.
8. Cohn H., Piasecki G., Jackson B. (1982) The effect of beta-adrenergic stimulation on fetal cardiovascular function during hypoxemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Dec 1;144(7):810-6.
9. Cramer J., McCarthy K., Mattson R. (1983) Free fraction of valproic acid is the same in serum and plasma. *Clin Chem*. 1983 Jul;29(7):1449.
10. Dana-Haeri J., Oxley J., Richens A. Reduction of free testosterone by antiepileptic drugs. *BMJ* 1982; 284: 85-6.
11. Daniel O., Fenwick P., Lelliott P., Ndegwa D., et al. Sex hormone replacement in male epileptics. In: *Advances in epileptology: XVth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press; 1984. p. 291-7.
12. Duncan S., Blacklaw J., Beastall G., et al. Antiepileptic drug therapy and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 197-204.
13. Everitt B., Keverne E. Reproduction. In: *Lightman S., Everitt B., editors. Neuroendocrinology*. Boston (MA): Blackwell Scientific, 1986:472-537.
14. Fenwick P., Toone B., Wheeler M., Nanjee M., Grant R., Brown D. Sexual behavior in a centre for epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1985;71:428-35.
15. Franceschi M., Perego L., Cavagnini F., Cattaneo A., Invitti C., Caviezel F., Strambi L., Smirne S. (1984) Effects of long-term antiepileptic therapy on the hypothalamic-pituitary axis in man *Epilepsia*. 1984 Feb;25(1):46-52.
16. Geisler J., Engelsens B., Berntsen H., Geisler S., Lönning P. (1997) Differential effect of carbamazepine and valproate monotherapy on plasma levels of oestrone sulphate and dehydroepiandrosterone sulphate in male epileptic patients *J Endocrinol*. 1997 May;153(2):307-12.
17. Grant S., Faulds D. (1992) Oxcarbazepine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in epilepsy, trigeminal neuralgia and affective disorders. *Drugs*. 1992 Jun;43(6):873-88.
18. Harden C., MacLusky N.. Aromatase inhibitors as add-on treatment for men with epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2005;5:123-7.
19. Herzog A. Endocrine aspects of epilepsy in men. Recent advances in epilepsy, Vol. 6. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. p. 239-345.
20. Herzog A., Coleman A., Jacobs A., et al. Interictal EEG discharges, reproductive hormones and menstrual disorders in epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 625-37.
21. Herzog A., Klein P., Jacobs A. Testosterone versus testosterone and testolactone in treating reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Neurology* 1998;50:782-4.
22. Herzog A., Seibel M., Schomer D., Vaitukaitis J., Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43:347-50.
23. Hierons R., Saunders M. Impotence in patients with temporal-lobe lesions. *Lancet* 1966;2:761-3.
24. Isojärvi J., Pakarinen A., Ylipalosaari P., et al. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990; 47: 670-6.
25. Isojärvi J., Tauböel E., Herzog A. Effect of Antiepileptic Drugs on Reproductive Endocrine Function in Individuals with Epilepsy. *CNS Drugs* 2005; 19 (3): 207-223.
26. Isojärvi J., Löfgren E., Juntunen K., Pakarinen A., Päivänsalo M., Rautakorpi I., Tuomiäara L. (2004) Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):247-53.
27. Isojärvi J., Pakarinen A., Rautio A., Pelkonen O., Myllylä V. (1995) Liver enzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia*. 1994 Nov-Dec;35(6):1217-20.
28. Isojärvi J., Repo M., Pakarinen A., et al. Carbamazepine, phenytoin, sex hormones and sexual function in men with epileptics. *Epilepsia* 1995; 36: 366-70.
29. Kühn-Velten W., Herzog A., Müller M. (1990) Acute effects of anticonvulsant drugs on gonadotropin-stimulated and precursor-supported androgen production in the rat testis. *Eur J Pharmacol*. 1990 May 31;181(1-2):151-5.
30. Lambert M. Seizures, hormones and sexuality. *Seizure* 2001;10:319-40.
31. Larkin J., Thompson G., Scobie G., Drennan J., Brodie M. (1991) Lack of major effects on mouse brain adenosine A1 receptors of oral carbamazepine and calcium antagonists. *Epilepsia*. 1991 Sep-Oct;32(5):729-34.
32. MacPhee G., Larkin J., Butler E., et al. Circulating hormones and pituitary responsiveness in young epileptic men receiving long-term antiepileptic medication. *Epilepsia* 1988; 29: 468-75.
33. Mattson R., Cramer J., Collins J., et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondary generalized tonicclonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-51.
34. Montouris G., Morris G. Reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) S7-S14.
35. Morrell M., Sperling M., Stecker M., Dichter M. Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiologic sexual arousal. *Neurology* 1994;44:243-7.
36. Morrell M. Sexuality in epilepsy. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1997. p. 2021-6.
37. Morrell M., Montouris G. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004;71(Suppl. 2):S19-24.
38. Murialdo G., Galimberti C., Fonzi S., et al. Sex hormones, gonadotropins and prolactin in male epileptic subjects in remission: role of the epileptic syndrome and of antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology* 1994; 30: 29-36.
39. Murialdo G., Manni R., De Maria A., et al. Luteinizing hormone pulsatile secretion and pituitary response to gonadotropin releasing hormone and to thyrotropin releasing hormone in male epileptic subjects on chronic phenobarbital treatment. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 27-31.
40. Murialdo G., Galimberti C., Fonzi S., et al. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. *Epilepsia* 1995;36:360-5.
41. Patsalos P., Zakrzewska J., Elyas A. (1990) Dose dependent enzyme induction by oxcarbazepine? *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39(2):187-8
42. Penovich P. The effects of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive function. *Epilepsia* 2000;41(Suppl. 2):S53-61.
43. Perucca E., Hedges A., Makki K., Ruprah M., Wilson J., Richens A. (1984) A comparative study of the relative enzyme inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1984 Sep;18(3):401-10.
44. Pritchard P. Hyposexuality: a complication of complex partial epilepsy. *Trans Am Neurol Assoc* 1980;105:193-195.
45. Rättä J., Turkka J., Pakarinen A., Knip M., Kotila M., Lukkariinen O., Myllylä V., Isojärvi J. (2001) Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology*. 2001 Jan 9;56(1):31-6.
46. Rodin E., Subramanian M., Gilroy J. Investigation of sex hormone in male epileptic patients. *Epilepsia* 1984; 25: 690-4.
47. Rösté L., Tauböel E., Berner A., Berg K., Aleksandersen M., Gjerstad L. (2001) Morphological changes in the testis after long-term valproate treatment in male Wistar rats. *Seizure*. 2001 Dec;10(8):559-65.
48. Rösté L., Tauböel E., Haugen T., Bjørnenak T., Saetre E., Gjerstad L. (2003) Alterations

- in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate or carbamazepine monotherapy. *Eur J Neurol*. 2003 Sep;10(5):501-6.
49. Sperling M., Pritchard P., Engel J., et al. Prolactin in partial epilepsy: an indicator of limbic seizures. *Ann Neurol* 1986; 20: 716-22
 50. Taneja N., Kucheria K., Jain S., Maheshwari M. (1994) Effect of phenytoin on semen. *Epilepsia*. 1994 Jan-Feb;35(1):136-40.
 51. Toone B., Edeh J., Fenwick P., et al. Hormonal and behavioral changes in male epileptics. In: Porter RJ, Ward Jr AA, Mattson RH, et al., editors. *Advances in epileptology. XVth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press, 1984: 283-9.
 52. Toone B., Wheeler M., Nanjee M., et al. Sex hormones, sexual activity and plasma anticonvulsant levels in male epileptics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 824-6.
 53. Toone B., Wheeler M., Nanjee M., Fenwick P., Grant R. Sex hormones, sexual activity and plasma anticonvulsant levels in male epileptics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:824-6.
 54. Walker R., Smith G., Barsoum N., Macallum G. (1990) Preclinical toxicology of the anticonvulsant calcium valproate. *Toxicology*. 1990 Aug;63(2):137-55.
 55. Wilde M., Haslam C. Living with epilepsy :a qualitative study investigating the experiences of young people attending outpatients clinics in Leicester. *Seizure* 1996;5:63-72.
 56. Yerby M., McCoy G. (1999) Male infertility: possible association with valproate exposure. *Epilepsia*. 1999 Apr;40(4):520-1.

REPRODUCTIVE DISORDERS IN MALE PATIENTS WITH EPILEPSY

Avakyan G.N., Badalyan O.L., Krikova E.V., Chukanova A.S., Burd S.G.

Chair of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Medicine, SEE HPE Russian State Medical University of the Roszdrazh (Head of Chair, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences E. I. Gusev)

This article discusses the problem of impaired reproductive function and sexual health in male patients with epilepsy. Issues reviewed include the aetiology of these dysfunctions (most probably due to a variety of causes), epilepsy as such, as well as drugs used for its treatment; these issues are closely related to each other and have a considerable effect on the manifestations of this condition. Impairments of sex steroid concentrations, hypothalamic – pituitary function, as well as testicular function, form a basis for reproductive dysfunction in male patients with epilepsy. The psychosocial complications of epilepsy can have implications for reproductive health and sexual function. Practitioners should pay more attention to these problems, as patients frequently deny or fail to notice some of these disturbances.

Key words: epilepsy, reproductive function, antiepileptic drugs, males.