

Monika LEŚKIEWICZ¹
 Bogusława BUDZISZEWSKA^{1,2}
 Władysław LASOŃ¹

Endokryne efekty leków przeciwpadaczkowych

Endocrine effects of antiepileptic drugs

¹Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie
 Kierownik Zakładu:
 Prof. dr hab. Władysław Lasoń

²Klinika Neurologii Dziecięcej Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Jagielloński
 Kierownik Kliniki:
 Prof. dr hab. n. med. Marek Kaciński

Dodatkowe słowa kluczowe:

leki przeciwpadaczkowe
 hormony
 neuroprzekazniki
 cytochrom P-450

Additional key words:

antiepileptic drugs
 hormonem
 neurotransmitters
 cytochrome P-450

Zarówno napady padaczkowe jak i leki stosowane w farmakoterapii padaczki mogą wywoływać zaburzenia w układzie hormonalnym. Odnośnie wpływu leków przeciwpadaczkowych na gospodarkę hormonalną, na szczególną uwagę zasługują zmiany w aktywności osi podwzgórze-przysadka-gonady, podwzgórze-przysadka-tarczycza oraz podwzgórze-przysadka-nadnercza. Większość leków przeciwpadaczkowych blokuje zależne od potencjału kanały sodowe i wapniowe, nasila przekąźnictwo GABAergiczne lub hamuje aktywność układu glutaminianergicznego. Można zatem oczekiwać, iż podobne mechanizmy neurochemiczne będą odgrywały rolę w działaniu tych leków na syntezę i uwalnianie neurohormonów podwzgórza. Ponadto, niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą wpływać na procesy endokryne poprzez hamowanie lub indukcję enzymów metabolizujących hormony. Dane z piśmiennictwa wskazują, iż wpływ leków przeciwpadaczkowych na aktywność osi podwzgórze-przysadka-gonady jest zależny od płci. U mężczyzn walproinian obniża stężenie hormonu folikulotropowego (FSH) i luteinizującego (LH) a zwiększa poziom siarczynu dehydroepiandrosteronu (DHEAS). Karbamazepina obniża stosunek testosteron/globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG), podczas gdy jej aktywny metabolit – okskarbazepina – nie wywiera efektu na androgeny. U kobiet walproinian obniża stymulowane FSH uwalnianie estradiolu i zwiększa poziom testosteronu, natomiast karbamazepina obniża poziom testosteronu i zwiększa stężenie SHBG. Analizując aktywność osi podwzgórze-przysadka-tarczycza wykazano, że karbamazepina, okskarbazepina lub łączne podanie karbamazepiny i walproinianu obniża poziom tyroksyny (T4), lecz nie wpływa na poziom tyrotropiny (TSH) u pacjentów z padaczką. Chociaż sam walproinian nie zmienia poziomu T4, fenytoina, fenobarbital i prymidon, jako znane induktory enzymów metabolicznych obniżają stężenie wolnej i związanej tyroksyny. Z drugiej strony, nowe leki przeciwpadaczkowe tj. lewetyracetam, tiagabi-

Both seizures and antiepileptic drugs may induce disturbances in hormonal system. Regarding endocrine effects of anticonvulsants, an interaction of these drugs with gonadal, thyroid, and adrenal axis deserves attention. Since majority of antiepileptic drugs block voltage dependent sodium and calcium channels, enhance GABAergic transmission and/or antagonize glutamate receptors, one may expect that similar neurochemical mechanisms are engaged in the interaction of these drugs with synthesis of hypothalamic neurohormones such as gonadotropin-releasing hormone (GnRH), thyrotropin-releasing hormone (TRH), corticotropin-releasing hormone (CRH) and growth hormone releasing hormone (GHRH). Moreover some antiepileptic drugs may affect hormone metabolism via inhibiting or stimulating cytochrome P-450 isoenzymes. An influence of antiepileptic drugs on hypothalamic-pituitary-gonadal axis appears to be sex-dependent. In males, valproate decreased follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) but elevated dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) concentrations. Carbamazepine decreased testosterone/sex-hormone binding globulin (SHBG) ratio, whereas its active metabolite - oxcarbazepine - had no effect on androgens. In females, valproate decreased FSH-stimulated estradiol release and enhanced testosterone level. On the other hand, carbamazepine decreased testosterone level but enhanced SHBG concentration. It has been reported that carbamazepine, oxcarbazepine or joined administration of carbamazepine and valproate decrease thyroxine (T4) level in patients with no effect on thyrotropin (TSH). While valproate itself has no effect on T4, phenytoin, phenobarbital and primidone, as metabolic enzyme inducers, can decrease the level of free and bound thyroxine. On the other hand, new antiepileptics such as levetiracetam, tiagabine, vigabatrin or lamotrigine had no effect on thyroid hormones. With respect to hormonal regulation of metabolic processes,

Adres do korespondencji:
 Dr Monika Leśkiewicz
 31-343 Kraków, ul. Smętna 12
 Tel: +48 12 6623392
 e-mail: leskiew@if-pan.krakow.pl

na, wigabatryna lub lamotrygina pozostają bez wpływu na hormony tarczycy. Ponadto walproinian podnosi poziom leptyny i insuliny we krwi zwiększając masę ciała, podczas gdy topiramate wykazuje przeciwstawne działanie. W przeciwieństwie do hormonów gonadalnych i tarczycowych, niewiele danych dotyczy wpływu leków przeciwpadaczkowych na aktywność osi HPA. Nie stwierdzono działania tych leków na cykl dobowy wydzielania adrenokortykotropiny (ACTH) i kortyzolu. Walproinian obniża uwalnianie CRH u szczurów, natomiast lamotrygina stabilizuje sekrecję ACTH i kortyzolu. Ponadto wykazano, że felbamat hamuje indukowane stresem wydzielanie kortykosteronu u myszy. Najnowsze dane sugerują, że niektóre nowe leki przeciwpadaczkowe hamują aktywność transkrypcyjną receptorów glukokortykoidowych. Podsumowując, dotychczasowe dane wskazują, że niektóre leki przeciwpadaczkowe głównie walproinian i karbamazepina mogą być przyczyną zaburzeń hormonalnych szczególnie w odniesieniu do hormonów płciowych.

Wstęp

Zgodnie z powszechnie akceptowanym poglądem, utrzymanie homeostazy organizmu wymaga ścisłego współdziałania trzech układów: nerwowego, hormonalnego i odpornościowego. Podstawowym miejscem działania leków przeciwpadaczkowych jest ośrodkowy układ nerwowy. Leki przeciwpadaczkowe obniżają pobudliwość komórek nerwowych i zapobiegają powstawaniu i szerzeniu się patologicznych wyładowań neuronalnych poprzez hamowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych i wapniowych (fenytoina, karbamazepina, lamotrygina, etosuksymid), nasilanie przekazywania GABAergicznego (benzodiazepiny, fenobarbital, tiagabina, wigabatryna, kwas walproinowy), obniżanie transmisji glutaminianergicznej (felbamat, talampanel, harkoseryd) oraz innymi częściowo tylko poznanymi mechanizmami (lewetyracetam). Ponadto, większość klasycznych leków przeciwpadaczkowych indukuje lub hamuje mikrosomalne enzymy wątrobowe, w tym również te odpowiedzialne za biotransformację niektórych hormonów. Można zatem oczekiwać, iż leki przeciwpadaczkowe będą wpływać na gospodarkę hormonalną różnymi drogami, a mianowicie modulując aktywność kontrolujących wydzielanie hormonów układów neuroprzekaznikowych, bezpośrednio regulując zależną od mechanizmów jonowych aktywność wydzielniczą komórek gruczołów endokrynnych oraz zmieniając metabolizm hormonów.

Rola neuroprzekazników w regulacji neurohormonów podwzgórza

Najważniejszymi neuroprzekaznikami wpływającymi na czynność wydzielających neurohormony komórek podwzgórza są noradrenalina, kwas γ -aminomasłowy (GABA) i kwas glutaminowy. GABA jest głównym czynnikiem hamującym funkcję jąder podwzgórzowych, a szereg zakończeń podwzgórzowych interneuronów GABAergicznym jest zlokalizowanych na komórkach syntetyzujących kortykoliberynę (CRH), tyreoliberynę (TRH) i gonadoliberynę (GnRH) [5,6]. Udowodniono także, iż wszystkie neurony GnRH posiadają receptory jonotropowe GABAA. Z drugiej strony,

valproate was reported to enhance leptin and insulin blood level and increased body weight, whereas topiramate showed an opposite effect. In contrast to thyroid and gonadal hormones, only a few data concern antiepileptic drug action in HPA axis. To this end, no effect of antiepileptic drugs on adrenocorticotrophic hormone (ACTH)/cortisol circadian rhythmicity was found. Valproate decreased CRH release in rats, whereas lamotrigine stabilized ACTH/cortisol secretion. Moreover, felbamate was found to inhibit stress-induced corticosterone release in mice. Interestingly, recent data suggest that felbamate and some other new antiepileptic drugs may inhibit transcriptional activity of glucocorticoid receptors. Summing up, the above data suggest that traditional antiepileptic drugs may cause endocrine disturbances, especially in gonadal hormones.

coraz więcej danych przemawia za kluczowym udziałem kwasu glutaminowego w regulacji funkcji neuroendokrynnych. Podanie glutaminianu bezpośrednio do jądra przekomorowego podwzgórza (PVN) zwiększa poziom hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i kortykosteronu w krwi zwierząt doświadczalnych [7], a antagonist jonotropowych receptorów glutaminianergicznych hamuje indukowane stresem uwalnianie kortykosteronu. Podobnie ośrodkowe podanie agonistów jonotropowych receptorów glutaminianergicznych zwiększa poziom hormonu tyreotropowego (TSH) w surowicy, podczas gdy antagoniści tych receptorów działają przeciwstawnie [2]. Wyniki badań morfologicznych i immunohistochemicznych potwierdzają udział pobudzających aminokwasów w regulacji funkcji komórek syntetyzujących neurohormony. Wykazano, że zakończenia glutaminianergiczne bezpośrednio unerwiają komórki syntetyzujące CRH, TRH i GnRH [32], lecz w przeciwieństwie do receptorów GABAA, tylko około 50% neuronów GnRH wykazuje ekspresję receptorów NMDA. Wydaje się, że większą rolę w regulacji neuronów GnRH odgrywiają receptory pobudzających aminokwasów typu AMPA, które są obecne w całej populacji komórek produkujących GnRH. W przypadku czynnika uwalnającego hormon wzrostu (GHRH) stwierdzono, że aktywacja glutaminianergicznych receptorów NMDA, AMPA i kainowych zwiększa sekrecję hormonu wzrostu, a działanie to nie zachodzi na poziomie przysadki mózgowej [1]. Wśród leków przeciwpadaczkowych pozytywnymi modyfikatorami receptora GABAA są barbiturany i benzodiazepiny, natomiast felbamat czy harkoseryd są antagonistami receptora NMDA. Aktywność receptorów AMPA obniżają talampanel i topiramate. Zatem powyższe leki powinny hamować syntezę neurohormonów podwzgórza. Faktownie wykazano, że alprazolam oraz wigabatryna (inhibitor GABA-transaminazy) hamują syntezę i sekrecję CRH a pentobarbital i kwas walproinowy obniżają ekspresję GnRH w podwzgórzu.

Zaburzenia hormonalne w padaczce Rozważając endokryne efekty leków

przeciwpadaczkowych, należy również uwzględnić wpływ napadów padaczkowych na zaburzenia hormonalne [11]. Napady toniczno-kloniczne oraz częściowe wywołują szybki wzrost stężenia w surowicy krwi pacjenta szeregu hormonów np. prolaktyny, kortyzolu, hormonu wzrostu, ACTH, trijodotyroniny (T3), tyroksyny (T4), TSH, hormonu luteinizującego (LH) czy hormonu folikulotropowego (FSH) [23]. Oprócz krótkotrwałych zmian związanych z aktywnością drgawkową u pacjentów z padaczką płata skroniowego często dochodzi do trwałego zaburzenia częstotliwości wyrzutu LH, co może zaburzać syntezę i sekrecję hormonów gonadalnych i w efekcie prowadzić do bezpłodności. Faktownie, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn z padaczką płata skroniowego o wiele częściej dochodzi do zaburzeń płodności niż w populacji ogólnej. Co prawda obserwowane w tej chorobie zaburzenia hormonalne wiązane są przede wszystkim z niepożądanym działaniem niektórych leków przeciwpadaczkowych, jednak stwierdzono, że sama padaczka także wywołuje podobne, choć mniej nasilone zmiany w poziomach aktywnych steroidów gonadalnych.

Wpływ leków przeciwpadaczkowych na aktywność osi podwzgórze-przysadka-gonady

Biorąc pod uwagę dane z badań klinicznych, szczególne znaczenie wydaje się mieć interakcja leków przeciwpadaczkowych z osią podwzgórze-przysadka-gonady oraz z hormonami tarczycy, natomiast mniej danych dotyczy interakcji tych leków z aktywnością osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [4,12,21,23]. Leki przeciwpadaczkowe wywierają znaczący wpływ na aktywność osi podwzgórze-przysadka-gonady, przy czym ich działanie zależne jest w dużym stopniu od płci pacjenta. U mężczyzn kwas walproinowy obniżał poziomy FSH i LH, lecz zwiększał stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) nie wpływając jednak na poziom testosteronu. Łączne podawanie kwasu walproinowego i karbamazepiny także powodowało obniżenie poziomu FSH w krwi pacjentów, a sama karbamazepina re-

dukowała stosunek testosteronu do globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) [27]. W innych badaniach opisano wzrost poziomu androgenów pod wpływem kwasu walproinowego, natomiast karbamazepina zwiększała poziom SHBG prowadząc tym samym do obniżenia bioaktywności androgenów i DHEAS. Aktywny metabolit karbamazepiny – okskarbazepina – nie zmieniała lub zwiększała stężenie androgenów u mężczyzn [25]. U kobiet, kwas walproinowy redukuje stymulowane FSH wydzielanie estradiolu, podnosi poziom testosteronu, wywiera efekty androgenne i zaburzenia cyklu [8,15]. W badaniach *in vitro* kwas walproinowy hamuje stymulowane FSH wydzielanie estradiolu i zwiększa uwalnianie testosteronu pod wpływem LH, natomiast lewetyracetam wpływa tylko na podstawowe, lecz nie stymulowane wydzielanie testosteronu [30]. Karbamazepina obniża poziom testosteronu i zwiększa stężenie SHBG, a okskarbazepina wywołuje wzrost poziomu DHEAS, androstendionu i zwiększa ryzyko, choć w mniejszym stopniu niż kwas walproinowy, wystąpienia u pacjentek zespołu policystycznych jajników [22]. Istotne znaczenie w mechanizmie działania leków przeciwpadaczkowych na hormony płciowe może mieć ich interakcja z niektórymi enzymami metabolizującymi. Przykładowo, fenytoina w warunkach *in vitro* indukując izoenzymy CYP3A2 oraz CYP3A1 zwiększa ekspresję receptora androgenowego w hipokampie myszy [10]. *Jakobsen* i wsp. wykazali, że lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, fenobarbital, fenytoina, etosuksymid i kwas walproinowy hamują enzym CYP19 (aromataza przekształcająca androgeny do estrogenów). Sugeruje się, iż powyższe działanie leków przeciwpadaczkowych może być przyczyną hyperandrogenizmu często obserwowanego u kobiet przyjmujących te leki [16]. Leki przeciwpadaczkowe wpływające na enzymy wątrobowe mogą także poprzez nasilenie metabolizmu estrogenów i stymulację syntezy białka wiążącego progesteron osłabiać działanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych [18,36]. W przypadku równoczesnego stosowania karbamazepiny, felbamatu, okskarbazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny lub wysokich dawek topiramatu i leków antykoncepcyjnych, dawki steroidów powinny być wyższe. Dane literaturowe wskazują, że nowe leki przeciwpadaczkowe, takie jak gabapentyna, lewetyracetam, tiagabina, wiga batryna i zonisamid nie wpływają na metabolizm steroidów stosowanych w antykoncepcji, jednak nie wszystkie nowe leki przeciwpadaczkowe zostały dokładnie zbadane. W tym miejscu należy zwrócić uwagę na potencjalne znaczenie polimorfizmów genów kodujących enzymy mikrosomalne wątroby w niepożądanych efektach endokrynnych leków przeciwpadaczkowych. Z drugiej strony hormony gonadalne wpływają na procesy drgawkowe, a także mogą zmieniać stężenie leków przeciwpadaczkowych. Estrogeny głównie poprzez nasilenie działania glutaminianu i zwiększanie ilości połączeń dendrytycznych wykazują działanie pro-drgawkowe, podczas gdy progesteron po redukcji do allotetrahydropregnanolonu – pozytywnego, allosterycznego modulatora

receptora GABAA – wywiera działanie przeciwdrgawkowe. Również metabolity testosteronu regulują aktywność drgawkową. Testosteron może być aromatyzowany do wykazującego pro-drgawkowe działanie estradiolu lub redukowany do androsteronu – neurosteroidu nasilającego działanie receptora GABAA i hamującego drgawki. Możliwy jest również wpływ hormonów gonadalnych na metabolizm i tym samym stężenie leków przeciwpadaczkowych. Przykładowo, estrogeny obniżają stężenie leków przeciwpadaczkowych metabolizowanych na drodze glukuronizacji [28]. Zjawisko to zostało najlepiej zbadane przy łącznym podawaniu hormonalnych leków antykoncepcyjnych i lamotryginy, leku który jest metabolizowany głównie przez kondensację z kwasem glukuronowym.

Wpływ leków przeciwpadaczkowych na aktywność osi

podwzgórze – przysadka – tarczyca

Odnosnie wpływu leków przeciwpadaczkowych na czynność osi podwzgórze-przysadka-tarczyca stwierdzono, że karbamazepina, okskarbazepina oraz jednoczesne podawanie karbamazepiny i kwasu walproinowego w sposób odwracalny obniża u pacjentów z padaczką poziom T4 pozostając bez wpływu na stężenie TSH. Monoterapia z użyciem kwasu walproinowego nie zmieniała poziomu T4 [12-14,33], natomiast fenytoina, fenobarbital czy prymidon jako induktory enzymatyczne redukują poziom wolnej i związanej tyroksyny [29]. W przeciwieństwie do klasycznych leków, nie obserwowano wpływu leków przeciwpadaczkowych nowszej generacji takich jak lewetyracetam, tiagabina, wiga batryna czy lamotrygina na hormony tarczycy [4]. Oprócz interakcji z hormonami tarczycy, warto wspomnieć o wpływie leków przeciwpadaczkowych na inne endogenne czynniki uczestniczące w procesach metabolicznych. Wykazano, że kwas walproinowy podnosi poziom leptyny i insuliny we krwi, natomiast topiramate działa przeciwnie. U szczurów topiramate obniżał poziom obu peptydów we krwi, lecz zarazem zwiększał wrażliwość tych zwierząt na działanie insuliny [19,20,26]. Powyższe efekty mogą odgrywać rolę we wpływie leków przeciwpadaczkowych na masę ciała. I tak wykazano, że kwas walproinowy, karbamazepina, gabapentyna zwiększają masę ciała, topiramate i zonisamid działają przeciwnie, a lamotrygina pozostaje bez wpływu na ten parametr [23].

Wpływ leków przeciwpadaczkowych na aktywność osi

podwzgórze – przysadka – nadnercza

W porównaniu do osi podwzgórze-przysadka-tarczyca i podwzgórze-przysadka-gonady dane na temat interakcji leków przeciwpadaczkowych z osią podwzgórze-przysadka-nadnercza są bardzo skromne. Dysfunkcję mechanizmów kontrolujących aktywność osi HPA u pacjentów z padaczką opisał *Zobel* i wsp. [35]. Nie obserwowano wpływu leków przeciwpadaczkowych na rytm okołodobowy ACTH/kortyzolu u pacjentów z padaczką [9]. Badania eksperymentalne dowodzą, że *in vitro* kwas walproinowy mechanizmem GABAergicznym obniża wydzie-

lanie CRF z podwzgórze szczura [31]. Także w warunkach *in vitro* szereg leków przeciwpadaczkowych nowej generacji takich jak felbamate, loreklesol, tiagabina i stiripentol, lecz nie topiramate czy lamotrygina hamują funkcjonalną aktywność receptorów glukokortykosteroidowych (GR) [3]. Ponadto, kwas walproinowy obniża funkcje receptorów GR zwiększając ekspresję BAG-1 – czynnika antyapoptotycznego i hamującego czynność tych receptorów [34]. Inni autorzy wykazali, że lamotrygina stabilizuje wydzielanie ACTH i kortyzolu [17], a felbamate obniża indukowane stresem wydzielanie kortykosteronu u myszy [24].

Podsumowanie

Dotychczasowe badania wskazują, że klasyczne leki przeciwpadaczkowe mogą wywoływać szereg zmian w układach hormonalnych a w szczególności poprzez wpływ na poziom aktywnych steroidów gonadalnych mogą prowadzić do osłabienia płodności zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Tak więc w wyborze odpowiedniego leku przeciwpadaczkowego należy brać pod uwagę również jego działanie na układ endokryny. Ponadto, w przypadku stosowania walproinianu, fenytoiny czy karbamazepiny zwłaszcza w politerapii i u osób z dużą częstotliwością drgawek poziomy hormonów gonadalnych powinny być monitorowane.

Piśmiennictwo

1. *Aguilar E., Tena-Sempere M., Pinilla L.*: Role of excitatory amino acids in the control of growth hormone secretion. *Endocrine* 2005, 28, 295.
2. *Arufe M.C., Durán R., Perez-Vences D., Alfonso M.*: Endogenous excitatory amino acid neurotransmission regulates thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone secretion in conscious freely moving male rats. *Endocrine* 2002, 17, 193.
3. *Basta-Kaim A., Budziszewska B., Leśkiewicz M. et al.*: Effects of some new antiepileptic drugs and progabide on glucocorticoid receptor-mediated gene transcription in LMCAT cells. *Pharmacol. Rep.* 2007, 59, 531.
4. *Benedetti M.S., Whomsley R., Baltes E., Tonner F.*: Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005, 61, 863.
5. *Clarkson J., Herbison A.E.*: Development of GABA and glutamate signaling at the GnRH neuron in relation to puberty. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006, 254-255, 32.
6. *Cole R.L., Sawchenko P.E.*: Neurotransmitter regulation of cellular activation and neuropeptide gene expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J. Neurosci.* 2002, 22, 959.
7. *Darlington D.N., Miyamoto M., Keil L.C., Dallman M.F.*: Paraventricular stimulation with glutamate elicits bradycardia and pituitary responses. *Am. J. Physiol.* 1989, 256, R112.
8. *de Vries L., Karasik A., Landau Z. et al.*: Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia* 2007, 48, 470.
9. *Franceschi M., Perego L., Cavagnini F. et al.*: Effects of long-term antiepileptic therapy on the hypothalamic-pituitary axis in man. *Epilepsia* 1984, 25, 46.
10. *Gehlhaus M., Schmitt N., Volk B., Meyer R.P.*: Antiepileptic drugs affect neuronal androgen signaling via a cytochrome P450-dependent pathway. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 322, 550.
11. *Halczuk I., Stelmasiak Z.*: Zaburzenia hormonalne w padaczce. *Twój Magazyn Medyczny - Neurologia i Psychiatria* 2003, 8, 50.
12. *Isójärvi J.I., Turkka J., Pakarinen A.J. et al.*: Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001, 42, 930.

13. **Isojärvi J.I., Pakarinen A.J., Myllylä V.V.**: Thyroid function with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992, 33, 142.
14. **Isojärvi J.I., Löfgren E., Juntunen K.S. et al.**: Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 2004, 62, 247.
15. **Isojärvi J.I., Tauboll E., Herzog A.G.**: Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs* 2005, 19, 207.
16. **Jacobsen N.W., Halling-Sorensen B., Birkved F.K.**: Inhibition of human aromatase complex (CYP19) by antiepileptic drugs. *Toxicol. In Vitro* 2008, 22, 146.
17. **Jezova D.**: Control of ACTH secretion by excitatory amino acids: functional significance and clinical implications. *Endocrine* 2005, 28, 287.
18. **Jędrzejczak J.**: Leczenie kobiet z padaczką. [W:] *Nowe Leki Przeciwpadaczkowe*, Ed. J. Jędrzejczak, P. Zwoliński, Fundacja Epileptologii, Warszawa 2002, 147.
19. **Li J., Li D., Huang S.P.**: Effects of topiramate and valproate acid on serum insulin and leptin levels in young and adult rats. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2007, 9, 229.
20. **Liang Y., Chen X., Osborne M., DeCarlo S.O. et al.**: Topiramate ameliorates hyperglycaemia and improves glucose-stimulated insulin release in ZDF rats and db/db mice. *Diabetes Obes. Metab.* 2005, 7, 360.
21. **Löfgren E., Tapanainen J.S., Koivunen R. et al.**: Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006, 47, 1441.
22. **Lossius M.I., Tauboll E., Mowinckel P. et al.**: Reversible effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in men and women with epilepsy - a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsia* 2007, 48, 1875.
23. **Motta E.**: Epilepsy and hormones. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2000, 34, 31.
24. **Pistovcakova J., Makatsori A., Sulcova A., Jezova D.**: Felbamate reduces hormone release and locomotor hypoactivity induced by repeated stress of social defeat in mice. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005, 15, 153.
25. **Rätyä J., Turkka J., Pakarinen A.J. et al.**: Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology* 2001, 56, 31.
26. **Richard D., Picard F., Lemieux C. et al.**: The effects of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002, 26, 344.
27. **Roste L.S., Tauboll E., Morkrid L. et al.**: Antiepileptic drugs alter reproductive endocrine hormones in men with epilepsy. *Eur. J. Neurol.* 2005, 12, 118.
28. **Sabers A.**: Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008, 17, 141.
29. **Steinhoff B.J.**: Optimizing therapy of seizures in patients with endocrine disorders. *Neurology* 2006, 67, 12 Suppl 4, S23.
30. **Tauboll E., Gregoraszczyk E.L., Tworzydo A. et al.**: Comparison of reproductive effects of levetiracetam and valproate studied in prepubertal porcine ovarian follicular cells. *Epilepsia*. 2006, 47, 1580.
31. **Tringali G., Aubry J.M., Moscianese K. et al.**: Valproic acid inhibits corticotropin-releasing factor synthesis and release from the rat hypothalamus in vitro: evidence for the involvement of GABAergic neurotransmission. *J. Psych. Neurosci.* 2004, 29, 459.
32. **Wittmann G., Lechan R.M., Liposits Z., Fekete C.**: Glutamatergic innervation of corticotropin-releasing hormone- and thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. *Brain Res.* 2005, 1039, 53.
33. **Verrotti A., Basciani F., Morresi S. et al.**: Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatr. Neurol.* 2001, 25, 43.
34. **Zhou R., Gray N.A., Yuan P. et al.**: The anti-apoptotic, glucocorticoid receptor cochaperone protein BAG-1 is a long-term target for the actions of mood stabilizers. *J. Neurosci.* 2005, 25, 4493.
35. **Zobel A., Wellmer J., Schulze-Rauschenbach S. et al.**: Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2004, 254, 303.
36. **Zupanc M.L.**: Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women in epilepsy. *Neurology* 2006, 66, S37.