

Behavioural Disorders in the form of Hypersexuality in a Patient with Epilepsy Undergoing Therapy with Levetiracetam – a Case Study

Zaburzenia zachowania w postaci hiperseksualności u pacjenta z padaczką w trakcie terapii lewetyracetamem – opis przypadku

Elżbieta Szczygieł-Pilut^{1,2}, Anna Zajączkowska-Dutkiewicz¹



Received 30.07.2019

Accepted 5.09.2019

AFFILIATION / AFILIACJA

- 1 Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie
- 2 Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym i Pododdziałem Rehabilitacji Neurologicznej w Krakowie

KEYWORDS

- levetiracetam
- side effects
- hypersexuality

SŁOWA KLUCZOWE

- lewetyracetam
- działania niepożądane
- hiperseksualizm

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Elżbieta Szczygieł-Pilut
ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków, Poland
email: eszczygiel@vp.pl

ABSTRACT

Sexual dysfunction is a frequent and overlooked problem in patients with epilepsy. Despite the importance of this pathology, there are still only a few scientific reports regarding this issue. This is particularly significant in the event of sexual dysfunction following the implementation of anti-epileptic pharmacotherapy. In this paper, the case of a patient with this type of disorder during antiepileptic levetiracetam monotherapy is presented.

STRESZCZENIE

Zaburzenia seksualne są częstym i pomijanym problemem u pacjentów z epilepsją. Pomimo istoty tej patologii wciąż niewiele doniesień naukowych traktuje o tym problemie. Ma to szczególne znaczenie w przypadku wystąpienia dysfunkcji seksualnych po wdrożeniu farmakoterapii przeciwpadaczkowej. Przedstawiamy przypadek chorego, u którego podczas monoterapii przeciwpadaczkowej lewetyracetamem zaobserwowano tego typu zaburzenia.

Introduction

Sexual dysfunctions are frequently observed in the population of epilepsy patients (Luef *et al.* 2008). Despite

the growing awareness regarding the importance of this problem both among physicians and patients with epilepsy, there is still too little time devoted to this area.

The results of research conducted among patients prove that in 20% of men and approximately in 20–30% of women, sexual dysfunction coexists with epilepsy (Metin *et al.* 2013, Herzog 2008, Harden 2008).

Hypersexuality is a relatively rare disorder in patients with epilepsy (Metin *et al.* 2013); nonetheless, it dramatically worsens the quality of life among those affected.

The aetiology of sexual dysfunction in patients with epilepsy remains unexplained. In this group of patients, sexual dysfunctions are thus particularly significant, especially within the aspect of their occurrence as an adverse reaction to anti-epileptic pharmacotherapy (Yang *et al.* 2016). This is of great importance given the fact that most patients with epilepsy are pharmacologically treated (all AEDs – Anti-epileptic Drugs). In many cases, both at the stage of selection and continuation of anti-epileptic treatment, the sexual sphere is still omitted.

Based on the Summary of Product Characteristics (SmPC), sexual dysfunction has been proved in the case of gabapentin, carbamazepine and pregabalin. However, such a relationship has not been documented for phenytoin, phenobarbital, valproate, topiramate, zonisamide, oxcarbazepine or lamotrigine (Table 1).

In the literature, old-generation anti-epileptic drugs, for example valproate, may cause a decrease in libido. In the case of new generation drugs, regarding the aspect of deterioration in sexual function, attention is paid to three drugs, i.e. topiramate, gabapentin and pregabalin (Yang *et al.* 2016). However, in the case of the second of these drugs, reports are not conclusive. In the paper published in the journal *Epilepsy and Behaviour* in 2006, Grabowska-Grzyb

et al. (2006) documented the occurrence of hypersexuality in two patients taking lamotrigine. So far, it has been confirmed that lamotrigine has no effect on the majority of female sex hormones in the serum. We do not know its dependence on the male reproductive hormone line. The two documented cases of acute hypersexuality, which occurred after the implementation of lamotrigine as adjunctive therapy in two patients also taking carbamazepine and oxcarbazepine, give rise to the need to learn the mechanisms underlying this disorder (Grabowska-Grzyb *et al.* 2006).

Antiepileptic drugs, such as carbamazepine, phenytoin or phenobarbital, which are hepatic enzyme inducers, causing a reduction of testosterone in men and oestrogen in women, result in sexual dysfunctions among patients taking these drugs (Metin *et al.* 2013, Isojarvi *et al.* 2005).

It has been reported that new antiepileptic drugs, such as topiramate, zonisamide, oxcarbazepine, lamotrigine or pregabalin, can cause sexual dysfunctions due to complex and still poorly understood mechanisms of action (Calabro *et al.* 2013, Calabro 2011) (Table 2).

Levetiracetam

In the Summary of Product Characteristics of Levetiracetam, the *Side Effects* section does not contain any information on potential sexual dysfunctions. So far, it has been confirmed that lamotrigine and levetiracetam, which are neither inducers nor enzyme inhibitors, show improvement in sexual function among patients with epilepsy. This is particularly significant in the group of

Table 1 The occurrence of sexual dysfunction AEDs based on the SmPC

AEDs	Proved influence (based on the Summary of Product Characteristics) on the occurrence of sexual dysfunctions	Lack of proved influence (based on the Summary of Product Characteristics) on the occurrence of sexual dysfunctions
	Carbamazepine Gabapentin Pregabalin	Phenytoin Phenobarbital Valproic acid Topiramate Zonisamide Oxcarbazepine Lamotrigine

Table 2 The occurrence of sexual dysfunction AEDs based on literature

AEDs	Deterioration of sexual function	Improvement in sexual function	Conflicting reports
	Valproic acid Topiramate Gabapentin Pregabalin Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital Zonisamide Oxcarbazepine Lamotrigine	Oxcarbazepine Lamotrigine Levetiracetam	Lamotrigine + Carbamazepine Oxcarbazepine + Lamotrigine

women aged 18–45 with epilepsy, in which greater satisfaction with sexual life was confirmed in the course of therapy with levetiracetam compared to those who took carbamazepine (Metin *et al.* 2013, Svalheim *et al.* 2009).

The study by Svalheim *et al.* (2009) proves that levetiracetam therapy does not cause sexual or endocrine disorders dependent on this drug among men or women below the age of 45.

The authors of the case study published in *Seizure*, titled “Hypersexuality in patients with epilepsy during treatment of with levetiracetam,” have reported that the sexual dysfunction observed in a 44-year-old woman treated for epilepsy with levetiracetam is the first case of these disorders connected with therapy using this drug (Metin *et al.* 2013). Studies show that hypersexuality can also be a rare, dramatic effect of unilateral temporal lobectomy (Metin *et al.* 2013).

Daniele *et al.* (1997), in the paper published in the journal *Biological Psychiatry* in 1997, showed decreased sexual interest in right-sided temporal epilepsy (R-TLE) compared to left-sided epilepsy in the same location (L-LTE).

Disorders in the sexual sphere are also described in literature as coexisting elements, after and during partial complex seizures.

Case study

An 18-year-old male patient with significant mental disability and idiopathic generalised epilepsy diagnosed in childhood was referred to the adult neurological clinic in December 2017 in order to continue anti-epilepsy treatment. Mental retardation was previously diagnosed on the boy in the past based on the result of neuropsychological examination (Wechsler’s IQ-33). However, its cause has not been established.

The first symptoms of epilepsy in the form of generalised atonic, tonic-clonic, myoclonic and absence seizures occurred at the age of 2. Currently, the patient has been ‘free’ from epileptic seizures for at least 5 years; however, due to epilepsy, he has been treated with levetiracetam in a total daily dose of 1,600 mg since 2017.

In neurological examination, apart from a significant decrease in psychomotor speed, no significant pathologies were found.

In the EEG and video EEG clinical and electroencephalographic tests, no paroxysmal changes were recorded.

Head MRI testing revealed a normal signal of the white and grey brain matter without pathological foci.

During the first visit to the neurological clinic for adults, the patient did not show signs of any sexual disorders.

In the past, due to epilepsy, the patient was treated with sodium valproate, which was discontinued in April 2018.

Due to increased aggression since 2017, the patient also used risperidone (0.75 mg in 2 divided doses) and hydroxyzine (60 mg/d in 3 divided doses).

Aggressive behaviour occurred sporadically up to 2017, and it only appeared under the influence of a triggering stimulus (e.g., negative emotions).

Due to increased aggression, in the period between June and July 2018, there was a gradual reduction in the total daily dose of levetiracetam from 1,600 mg to 1,200 mg.

In January 2019, during a check-up neurological consultation within the framework of the neurological counselling clinic, the patient’s mother reported the occurrence of sexual dysfunction in her son in the form of hypersexuality manifested under the influence of visual stimuli, e.g. during a conversation with a representative of the opposite sex. The patient complained about the fact that for several months, he devoted most of his time to satisfying sexual needs, i.e. masturbation. He denied the occurrence of this type of behaviour in the past. At the same time, the patient’s symptoms of aggression decreased.

The boy had not experienced any head injuries in the past that could explain this type of disorder. In addition, the patient did not undergo invasive treatment (including temporal lobectomy) within the brain. During this time, epileptic seizures were not reported and aggression attacks decreased. From January 2019, during a few-month period of patient observation (at a reduced dose of levetiracetam to 1000 mg/day), in the mother’s opinion, sexual dysfunction decreased to a small extent, and no aggression outbursts were noted. Levetiracetam was the potential causative agent of sexual dysfunction, but it may be only a temporary coincidence of adverse events not related to the applied pharmacotherapy. Thus, there is a need for further clinical observations among a larger group of patients with epilepsy treated with levetiracetam to determine whether the reported sexual dysfunction is actually related to the applied pharmacotherapy. However, with the present state of knowledge, it is worth considering the potential side effects of the pharmacotherapy used at the stage of selecting epileptic treatment.

Comments

Hypersexuality may be the result of organic changes (cognitive function disorders, temporal lobe epilepsy, vascular CNS damage) within the brain or the undesirable effect of pharmacotherapy.

Levetiracetam is an anti-epileptic drug with exceptional neuromodulating and neuroinhibiting properties. Its mechanism of action is still not fully understood. *In vitro* studies have shown that the drug partially inhibits N type Ca²⁺ currents, thus affecting the concentration of Ca²⁺ ions in neurons. It has also been shown that the drug binds with the 2A synaptic vesicle proteins, which is believed to be involved in the process of vesicle fusion and neurotransmitter exocytosis.

The results of recent studies suggest that the genetic diversity in dopaminergic activity among individual patients using levetiracetam may cause psychiatric disorders (Metin *et al.* 2013, Helmstaedter *et al.* 2012). Dopamine is a neurotransmitter, which in people and animals is responsible for sexual behaviour and is considered a key neurotransmitter of 'sexual needs' (Metin *et al.* 2013). Cases of triggering aggression release in patients (Metin *et al.* 2013; Molokwu *et al.* 2015) also appear to be caused by dopaminergic pathways.

Both the aggression and hypersexuality, which occurred in this patient, are thus most likely caused by dopaminergic pathways, especially since the reduction of the dose of levetiracetam from 1,600 mg/day to 1,200 mg/day in the described patient resulted in significant reduction in aggression symptoms and behavioural disorders in the form of hypersexuality.

Wstęp

Zaburzenia seksualne są często obserwowane w populacji pacjentów z padaczką (Luef i wsp. 2008). Mimo coraz większej świadomości istoty tego problemu, zarówno wśród lekarzy, jak i chorych na padaczkę, wciąż za mało czasu poświęca się tej sferze.

Wyniki badań przeprowadzonych wśród pacjentów dowodzą, że u 20% mężczyzn i u około 20–30% kobiet zaburzenia seksualne współistnieją z padaczką (Metin i wsp. 2013, Herzog 2008, Harden 2008).

Hiperseksualność jest stosunkowo rzadkim zaburzeniem u pacjentów z padaczką (Metin i wsp. 2013), które dramatycznie pogarsza jakość ich życia.

Etiologia zaburzeń seksualnych u pacjentów dotkniętych epilepsją wciąż pozostaje niewyjaśniona.

W tej grupie chorych dysfunkcje seksualne są więc szczególnie istotne, zwłaszcza w aspekcie ich wystąpienia jako działania niepożądanego stosowanej farmakoterapii przeciwpadaczkowej (Yang i wsp. 2016). Ma to olbrzymie znaczenie, zważywszy na fakt, że większość pacjentów z epilepsją leczona jest farmakologicznie (wszystkie leki przeciwpadaczkowe, AEDs – *Anti-epileptic Drugs*). W wielu przypadkach zarówno na etapie doboru, jak i kontynuacji leczenia przeciwpadaczkowego sfera seksualna wciąż jednak zostaje pominięta.

Opierając się na Charakterystyce Produktu Leczniczego udowodniono występowanie zaburzeń funkcji seksualnych w przypadku gabapentyny, karbamazepiny i pregabaliny. Nie udokumentowano zaś takiej zależności w przypadku: fenytoiny, fenobarbitalu, walproinianu, topiramatu, zonisamidu, okskarbazepiny oraz lamotryginy (tabela 1). Na podstawie danych z piśmiennictwa leki przeciwpadaczkowe starej generacji typu walproinian

In 1989, Myers and Carrera in the *American Journal of Psychiatry*, and Grabowska-Grzyb *et al.*, in 2006 in the journal *Epilepsy and Behaviour*, report three previously documented cases of disorders in the spectrum of hypersexuality caused by antiepileptic drugs. One case of hypersexuality mania due to carbamazepine treatment and two cases of hypersexuality without mania/hypomania during lamotrigine treatment supplemented with carbamazepine and oxcarbazepine, respectively (Myers, Carrera 1989, Grabowska-Grzyb *et al.* 2006).

All of the reports described above, however, are insufficient to recognise sexual dysfunction as a side effect of any of the drugs cited. In the group of patients with epilepsy, there is a need for clinical-control studies confirming disorders in the control of sexual behaviour in relation to the implemented pharmacotherapy. ■

mogą powodować spadek libido, a w przypadku leków nowej generacji w aspekcie pogorszenia funkcji seksualnych zwraca się uwagę na trzy preparaty, tj. topiramatu, gabapentynę i pregabalinę (Yang i wsp. 2016). Poprawa funkcji seksualnych obserwowana jest natomiast przy zastosowaniu okskarbazepiny, lamotryginy czy lewetyracetamu (Yang i wsp. 2016). W przypadku drugiego z tych leków doniesienia są jednak niejednoznaczne. W opublikowanej na łamach czasopisma *Epilepsy and Behaviour* w 2006 roku pracy Grabowska-Grzyb i wsp. udokumentowali pojawienie się hiperseksualności u dwóch pacjentów zażywających lamotryginę. Dotychczas potwierdzono, że lamotrygina nie wywiera wpływu na większość żeńskich hormonów płciowych w surowicy. Nie znana jest natomiast jej zależność w stosunku do męskiej rozrodczej linii hormonalnej. Udokumentowane dwa przypadki hiperseksualności ostrej, która wystąpiła po wdrożeniu lamotryginy jako terapii dodanej u dwóch chorych stosujących także karbamazepinę i okskarbazepinę, dają podstawę do konieczności poznania mechanizmów leżących u podłoża tego zaburzenia (Grabowska-Grzyb i wsp. 2006).

Leki przeciwpadaczkowe, takie jak: karbamazepina, fenytoina czy fenobarbital, będące wątrobowymi induktorami enzymatycznymi, powodując obniżenie poziomu testosteronu u mężczyzn i estrogenów u kobiet skutkują zaburzeniami seksualnymi u pacjentów stosujących te preparaty (Metin i wsp. 2013, Isojarvi i wsp. 2005).

Istnieją doniesienia, że nowe leki przeciwpadaczkowe, takie jak topiramatu, zonisamid, okskarbamazepina, lamotrygina i pregabalina, mogą powodować zaburzenia seksualne przez złożone i słabo poznane jak dotąd mechanizmy działania (Calabro i wsp. 2013, Calabro 2011) (tabela 2).

Tabela 1 Występowanie dysfunkcji seksualnych AEDs na podstawie ChPL (Charakterystykę Produktu Leczniczego)

AEDs	Udowodniony wpływ (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego) na występowanie dysfunkcji seksualnych	Brak udowodnionego wpływu (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego) na występowanie dysfunkcji seksualnych
	Karbamazepina Gabapentyna Pregabalina	Fenytoina Fenobarbital Kwas walproinowy Topiramát Zonisamid Okskarbazepina Lamotrygina

Tabela 2 Występowanie dysfunkcji seksualnych AEDs na podstawie danych z piśmiennictwa

AEDs	Pogorszenie funkcji seksualnych	Poprawa funkcji seksualnych	Sprzeczne doniesienia
	Kwas walproinowy Topiramát Gabapentyna Pregabalina Karbamazepina Fenytoina Fenobarbital Zonisamid Okskarbazepina Lamotrygina	Okskarbazepina Lamotrygina Lewetyracetam	Lamotrygina + Karbamazepina Lamotrygina + Okskarbazepina

Lewetyracetam

W karcie charakterystyki produktu leczniczego lewetyracetam w sekcji *Działania niepożądane* brak jest jakichkolwiek informacji na temat potencjalnych zaburzeń seksualnych. Dotychczas potwierdzono, że lamotrygina i lewetyracetam, które nie są ani induktorami ani inhibitorami enzymatycznymi, wykazują poprawę funkcji seksualnych u pacjentów z epilepsją. Szczególnie ma to znaczenie w grupie kobiet z padaczką w wieku 18–45 lat, u których potwierdzono w trakcie terapii lewetyracetamem większą satysfakcję z ich życia seksualnego w porównaniu z tymi, które stosowały karbamazepinę (Metin i wsp. 2013, Svalheim i wsp. 2009).

Wyniki badania przeprowadzonego przez Svalheima i wsp. (2009) dowodzą zaś, że terapia lewetyracetamem nie powoduje zależnych od tego leku seksualnych ani endokrynych zaburzeń u kobiet i mężczyzn do 45 roku życia.

Autorzy opisu przypadku opublikowanego w *Seizure* „Hypersexuality in patient with epilepsy during treatment of levetiracetam” donoszą, że zaobserwowane przez nich zaburzenie seksualne u 44-letniej pacjentki leczonej z powodu epilepsji lewetyracetamem są pierwszymi tego typu zaburzeniami łączonymi z terapią tym lekiem (Metin i wsp. 2013).

Wyniki badania pokazują, że hiperseksualność może być także rzadkim, dramatycznym skutkiem jednostronnej lobektomii skroniowej (Metin i wsp. 2013).

Daniele i wsp. (1997) w pracy opublikowanej na łamach czasopisma *Biological Psychiatry* wykazali występowanie

zmniejszonego zainteresowania seksualnego przy prawostronnej padaczce skroniowej (R- TLE) w porównaniu z lewostronną padaczką z tej samej lokalizacji (L- LTE) (Daniele i wsp.).

Zaburzenia sfery seksualnej są także opisywane w literaturze jako element współtowarzyszący, po jak i w trakcie, napadów częściowych złożonych.

Opis przypadku

18-letni pacjent, mężczyzna, z upośledzeniem umysłowym znacznego stopnia i z rozpoznaną w dzieciństwie idiopatyczną padaczką uogólnioną, został skierowany do poradni neurologicznej dorosłych w grudniu 2017 roku w celu kontynuacji leczenia przeciwpadaczkowego. Upośledzenie umysłowe rozpoznano u chłopca w przeszłości opierając się na wyniku badania neuropsychologicznego (IQ Wechslera-33). Nie ustalono jednak jego przyczyny.

Pierwsze objawy padaczki – w postaci napadów uogólnionych, atonicznych, toniczno-klonicznych, mioklonicznych i napadów nieświadomości – miały miejsce w drugim roku życia. Obecnie pacjent był „wolny” od napadów padaczkowych od co najmniej 5 lat, z powodu padaczki od 2017 roku chory otrzymywał leczenie lewetyracetamem w łącznej dobowej dawce 1600 mg.

W badaniu neurologicznym poza istotnym spowolnieniem psychoruchowym nie stwierdzono istotnych patologii.

W badaniu EEG i wideo-EEG klinicznie i elektroencefalologicznie uchwytanych zmian o charakterze napadowym nie zarejestrowano.

W badaniu MRI głowy stwierdzono prawidłowy sygnał istoty białej i szarej mózgowia, bez patologicznych ognisk.

Podczas pierwszej wizyty w poradni neurologicznej dorosłych pacjent nie przejawiał żadnych zaburzeń sfery seksualnej.

W przeszłości z powodu padaczki u pacjenta stosowano leczenie walproinianem sodu, który został odstawiony w kwietniu 2018 roku.

Z powodu zwiększonej agresji chory od 2017 roku zażywał także rysperydon (0,75 mg w dwóch dawkach podzielonych) i hydroksyzynę (60 mg/d w trzech dawkach podzielonych).

Zachowania agresywne do 2017 roku u chorego występowały sporadycznie. Pojawiały się jedynie pod wpływem stymulacji bodźcem wyzwalającym (np. negatywne emocje).

W związku z nasiloną agresją w okresie między czerwcem a lipcem 2018 roku nastąpiła stopniowa redukcja łącznej dawki dobowej lewetyracetamu z 1600 mg do 1200 mg.

W styczniu 2019 roku podczas kontrolnej konsultacji neurologicznej w ramach poradni neurologicznej dorosłych matka pacjenta zgłosiła występowanie zaburzeń seksualnych u syna w postaci hiperseksualności ujawniającej się pod wpływem bodźców wizualnych np. w trakcie rozmowy z pcią przeciwną. Pacjent skarżył się natomiast na to, że od kilku miesięcy większość czasu poświęcał na zaspokajaniu potrzeb seksualnych – masturbacji. Negował występowanie tego typu zaburzeń zachowania w przeszłości. Jednocześnie objawy agresji u pacjenta się zmniejszyły.

U chłopca w przeszłości nie odnotowano urazu głowy, który mogłyby tłumaczyć tego typu zaburzenia, ponadto chory nie przeżył leczenia inwazyjnego (z uwzględnieniem lobektomii skroniowej) w obrębie mózgowia. W tym czasie napadów padaczkowych nie odnotowano, a napady agresji się zmniejszyły. Od stycznia 2019 roku w kilkumiesięcznym okresie obserwacji pacjenta (na zredukowanej dawce lewetyracetamu do 1000 mg/dobę) w opinii matki zaburzenia sfery seksualnej w niewielkim stopniu zmniejszyły się, nie stwierdza się także napadów agresji. Potencjalnym czynnikiem sprawczym zaburzeń sfery seksualnej uznano lewetyracetam, jednak, być może, jest to jedynie koincydencja czasowa niekorzystnych zdarzeń niemająca związku ze stosowaną farmakoterapią. Potrzeba więc dalszych obserwacji klinicznych na większej grupie pacjentów z padaczką leczonych lewetyracetamem, aby określić, czy przytoczone zaburzenie sfery seksualnej ma faktycznie związek z zastosowaną farmakoterapią. Na obecny stan wiedzy warto jednak już na etapie doboru leczenia przeciwpadaczkowego mieć świadomość możliwych, potencjalnych skutków ubocznych stosowanej farmakoterapii.

Komentarz

Hiperseksualność może być wynikiem zmian organicznych (zaburzeń funkcji poznawczych, padaczki skroniowej, naczyniowym uszkodzeniem OUN) w obrębie mózgowia lub działaniem niepożądanym farmakoterapii.

Lewetyracetam jest lekiem przeciwpadaczkowym z wyjątkowymi właściwościami neuromodulacji i neuroinhibicji. Jego mechanizm działania nadal nie jest w pełni poznany. Wyniki badań *in vitro* wykazały, że lek częściowo hamuje prądy Ca^{2+} typu N, wpływając w ten sposób na stężenie jonów Ca^{2+} w neuronach. Wykazano ponadto, że lek wiąże się z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmiterów.

Wyniki ostatnich badań sugerują, że genetyczna różnorodność w aktywności dopaminergicznej u poszczególnych pacjentów stosujących lewetyracetam może powodować zaburzenia natury psychiatrycznej (Metin i wsp. 2013, Helmstaedter i wsp. 2012).

Dopamina jest neuroprzebieżnikiem, który odpowiada u ludzi i zwierząt za zachowania seksualne i jest uważana za kluczowy neurotransmitter „potrzeb seksualnych” (Metin i wsp. 2013). Przypadki wyzwalania u pacjentów agresji (Metin i wsp. 2013, Molokwu i wsp. 2015) zdają się również być powodowane przez szlaki dopaminergiczne.

Zarówno agresja, jak i hiperseksualność, które wystąpiły u opisywanego pacjenta, najpewniej więc powodowane są przez szlaki dopaminergiczne, zwłaszcza że zmniejszenie dawki lewetyracetamu z 1600 mg/dobę do 1200 mg/dobę u opisywanego chorego spowodowało właśnie istotne zmniejszenie objawów agresji oraz pojawienie się zaburzeń zachowania w postaci hiperseksualności.

Myers i Carrera w 1989 roku w czasopiśmie *American Journal of Psychiatry* oraz Grabowska-Grzyb i wsp. w 2006 roku w czasopiśmie *Epilepsy and Behavior* donoszą o trzech dotychczas zanotowanych przypadkach zaburzeń ze spektrum hiperseksualności wywołanej przez leki przeciwpadaczkowe. Jeden przypadek manii z hiperseksualnością wskutek leczenia karbamazepiną oraz dwa przypadki hiperseksualności bez manii/hipomanii w trakcie terapii lamotryginą dołączoną odpowiednio do karbamazepiny i okskarbazepiny (Myers, Carrera 1989, Grabowska-Grzyb i wsp. 2006).

Wszystkie opisane powyżej doniesienia są jednak niewystarczające, aby uznać zaburzenia sfery seksualnej za fakt działania niepożądanego któregośkolwiek z przytoczonych leków.

W grupie pacjentów z padaczką potrzeba badań kliniczno-kontrolnych potwierdzających zaburzenia kontroli ludzkich zachowań seksualnych w odniesieniu do stosowanej farmakoterapii. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: All authors had an equal contribution to all the stages of the work / Wszyscy autorzy wnieśli równomierny wkład w poszczególne etapy realizacji pracy.

References / Piśmiennictwo

1. Calabro RS, Bramanti P. Levetiracetam-induced sexual disorders. *Seizure* 2013; 22: 329.
2. Calabro RS. Sexual disorders related to new antiepileptic drugs: a need for more studies! *Epilepsy & Behavior* 2011; 20: 734–735.
3. Daniele A, Azzoni A, Bizzi A, Gainottu G, Mazza S. Sexual behavior and hemispheric laterality of the focus in patients with temporal lobe epilepsy. *Biological Psychiatry* 1997; 42: 617–624.
4. Grabowska-Grzyb A, Nagańska E, Wolańczyk T. Hypersexuality in two patients with epilepsy treated with lamotrigine. *Epilepsy Behav* 2006; 8(3): 663–665.
5. Harden CL. Sexual dysfunction in women with epilepsy. *Seizure* 2008; 17(2): 131–135.
6. Helmstaedter C, Mihov Y, Toliat MR, Thiele H, Nuernberg P, Schoch S, Surges R, Elger CE, Kunz WS, Hurlmann R. Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia* 2012.
7. Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms. *Seizure*, 2008; 17: 101–110.
8. Isojarvi JI, Tauboll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs* 2005; 19(3): 207–223.
9. Luef GJ. Epilepsy and sexuality. *Seizure* 2008; 17(2): 127–130.
10. Metin SZ, Ozmen M, Ozkara C, Ozmen E. Hypersexuality in a patient with epilepsy during treatment of levetiracetam. *Seizure* 2013; 22(2): 151–152.
11. Molokwu OA, Ezeala-Adikaibe BA, Onwuekwe IO. Levetiracetam-induced rage and suicidality: Two case reports and review of literature. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2015; 28: 4: 79–81.
12. Myers WC, Carrera F. Carbamazepine-induced mania with hypersexuality in a 9-year-old boy. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 400.
13. Svalheim S, Tauboll E, Luef G, Lossius A, Rauchenzauner M, Sandvavand F, Bertelsen M, Morkrid L, Gjerstad L. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav* 2009; 16(2): 281–287.
14. Yang Y1, Wang X1. Sexual dysfunction related to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(1): 31–42.