

Влияние разных групп лекарственных средств на риск развития лекарственно-индуцированных эпилептических приступов

Т.М. Остроумова¹, Е.С. Акимова², А.И. Кочетков³, О.Д. Остроумова^{✉3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Одной из причин развития эпилептических приступов (ЭП) является воздействие тех или иных лекарственных средств. Лекарственно-индуцированные ЭП (ЛИЭП) и эпилептический статус могут также развиваться на фоне приема или отмены достаточно большого ряда препаратов. Наиболее часто возникновение ЛИЭП ассоциировано с приемом антидепрессантов, противоэпилептических препаратов, антибиотиков, противоопухолевых препаратов, опиоидных анальгетиков, анестетиков и др. Осведомленность и адекватная оценка потенциального риска развития ЛИЭП на фоне назначенных пациенту препаратов, мониторингирование и коррекция факторов, определяющих и повышающих риск возникновения ЛИЭП, а также отмена или замена лекарственных средств, потенциально вызывающих ЭП, при развитии ЛИЭП, являются важнейшими лечебно-профилактическими мероприятиями, позволяющими предотвратить развитие ЛИЭП и эпилептического статуса.

Ключевые слова: эпилептические приступы, лекарственно-индуцированные эпилептические приступы, нежелательные побочные реакции.

Для цитирования: Остроумова Т.М., Акимова Е.С., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Влияние разных групп лекарственных средств на риск развития лекарственно-индуцированных эпилептических приступов. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 98–105. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200001

Review

Impact of different medication groups on drug-induced seizures risk

Tatiana M. Ostroumova¹, Elizaveta S. Akimova², Aleksei I. Kochetkov³, Olga D. Ostroumova^{✉3}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

One of the reasons for the development of epileptic seizures (ES) is the effect of certain drugs. Drug-induced ES and status epilepticus can also develop due to administration or withdrawal of a large number of drugs. The most common drug-induced ES are associated with the use of antidepressants, antiepileptic drugs, antibiotics, antitumor drugs, opioid analgesics, anesthetics, etc. Awareness and adequate assessment of the potential risk of the development of drug-induced ES, monitoring and correction of factors that determine and increase the risk of drug-induced ES, as well as the withdrawal or change of drugs that potentially cause ES, are the most important preventive measures to prevent the development of drug-induced ES and status epilepticus.

Key words: epileptic seizures, drug-induced seizures, adverse drug reactions.

For citation: Ostroumova T.M., Akimova E.S., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. Impact of different medication groups on drug-induced seizures risk. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 98–105. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200001

Введение

Эпилептические приступы (ЭП) являются серьезными нежелательными побочными реакциями (НПР) лекарственных препаратов. Исследования лекарственно-индуцированных ЭП (ЛИЭП) крайне затруднительны, поскольку не все пациенты могут назвать и/или точно называют все принимаемые ими лекарственные препараты.

Считается, что около 6,1% впервые возникших ЭП являются лекарственно-индуцированными [1]. Встречаемость ЭП увеличивается с возрастом [2, 3]. Так, среди лиц в возрасте 25–50 лет она составляет 5 случаев на 1 тыс. человек, в возрасте 55–64 лет – 7 случаев на 1 тыс. человек, а в возрасте 85–94 лет достигает 12 случаев на 1 тыс. человек [4]. В практике гериатров проблема ЛИЭП стоит особенно остро: по достижении возраста 75 лет около 10% людей в популяции будут иметь хотя бы 1 ЭП в анамнезе [2]. ЛИЭП и эпилептический статус (ЭС) могут также развиваться на фоне приема или отмены достаточно большого ряда препаратов. ЛИЭП могут не быть вовремя диагностированы, поскольку ЭП могут манифестировать в виде совершенно различных симптомов: от несколько измененного состояния сознания без каких-либо двигательных проявлений до генерализованных тонико-клонических приступов [5].

ЛИЭП могут развиваться как вследствие непосредственного токсического эффекта на центральную нервную си-

стему (ЦНС), так и в результате вторичных механизмов. Вторичными механизмами можно считать, например, возникновение ЭП вследствие гипогликемии на фоне применения препаратов производных сульфаниламочевин [6]. Большинство ЛИЭП не приводит к серьезным последствиям. Однако повторяющиеся или длительные ЭП, а также ЭС могут привести как к необратимым повреждениям головного мозга [7], так и к другим жизнеугрожающим осложнениям: гипоксии, гипотензии, аспирации, гипертермии, рабдомиолизу и метаболическому ацидозу [8]. По данным ретроспективных исследований, ЭС развивался у 3,6–10% пациентов с ЛИЭП [9, 10].

ЛИЭП могут быть вызваны достаточно большим количеством лекарственных средств (ЛС) из разных групп [11]. Этот факт, а также низкая осведомленность практикующих врачей о данной НПР и послужили основанием для написания данного обзора.

Отдельные ЛС, ассоциированные с развитием ЛИЭП

Антидепрессанты – это весьма объемная группа психотропных ЛС, применяемых для лечения депрессии, они оказывают влияние на уровень нейромедиаторов, в частности серотонина, норадреналина и дофамина. Антидепрессанты могут обладать как противоэпилептическими, так и эпилептогенными свойствами. Противоэпилептиче-

ские свойства проявляются при использовании препаратов в низких дозах, а epileptогенные – в более высоких. Например, трициклический антидепрессант (ТЦА) имипрамин обладает противосеизмическим эффектом в низких дозах, но в высоких дозах он может вызывать ЭП путем ингибирования пресинаптического обратного захвата норэпинефрина [12]. При применении имипрамина в низкой дозе частота развития ЭП равна 0,1%, но она возрастает до 2% при использовании его в высоких дозах. При использовании бупропиона в дозе около 450 мг/сут риск развития ЭП равен 2–4%, в то время как при более низких дозах – 0,5–1% [11]. Дозозависимые эффекты антидепрессантов были подтверждены как *in vitro*, так и в экспериментальных исследованиях на моделях животных [12–14]. Однако известны случаи, когда антидепрессанты индуцировали возникновение ЭП и при использовании препаратов в терапевтических дозах.

Не все антидепрессанты обладают одинаковым по силе epileptогенным эффектом. Так, наименьшим epileptогенным потенциалом обладают тразодон, флуоксетин и флувоксамин. Напротив, наибольшая частота развития ЭП наблюдается при использовании мапротилина, амоксапина и бупропиона [11]. Очевидно, что данные препараты не должны назначаться пациентам, страдающим эпилепсией. Также очень важно помнить о межлекарственном взаимодействии: комбинации антидепрессантов между собой могут усилить epileptогенный потенциал каждого препарата в отдельности. Например, взаимодействие ингибиторов моноаминоксидазы с ТЦА может снизить порог возникновения ЭП [12].

В целом среди антидепрессантов наиболее epileptогенным потенциалом обладают ТЦА и тетрациклические антидепрессанты. Наиболее часто ЭП возникают при передозировке ТЦА, и такие случаи составляют 40% всех обращений в отделение неотложной помощи по причине возникновения ЭП. Чаще всего ЭП имеют вид генерализованных тонико-клонических припадков, однако могут проявляться по-разному в зависимости от анамнеза жизни и болезни. Свой epileptогенный потенциал антидепрессанты в основном реализуют путем блокирования ГАМКергической системы [12]. ТЦА, в частности имипрамин, помимо влияния на ГАМКергическую систему увеличивают концентрацию биогенных аминов (норадреналина и серотонина) в синаптической щели [11, 14, 15], что также усиливает их epileptогенный потенциал. Имипрамин обычно назначается в суточной дозе 150–300 мг [16]. Как уже отмечено выше, препарат обладает дозозависимым epileptогенным потенциалом и частота развития ЭП на фоне его применения может достигать 4%, при этом факторы риска (ФР) присутствуют только у незначительного числа пациентов [13].

Мапротилин является тетрациклическим антидепрессантом II поколения, для которого характерно относительно небольшое антихолинергическое действие, он применяется в суточной дозировке 75–450 мг. ЭП были зарегистрированы у 25 (0,4%) из 6100 пациентов, принимавших препарат во время проведения клинических исследований. По данным постмаркетингового исследования, проведенного в США, риск возникновения ЭП на фоне лечения мапротилином приближался к 0,1% [17]. Были также опубликованы результаты 2 ретроспективных исследований, которые показали, что у большинства пациентов ЭП развивались в течение 6–7 дней от начала терапии данным ЛС или увеличения его суточной дозы [14, 17]. Эпилептогенный потенциал мапротилина объясняется в том числе его сильной липофильностью, повышением концентрации биогенных аминов (норадреналина и серотонина) в синаптической щели. Также было выявлено, что, повышая норадренергическую активность, он практически не влияет на уровень и метаболизм серотонина [14].

Бупропион также обладает высоким дозозависимым epileptогенным потенциалом. При передозировке бупропиона очень высок риск возникновения ЭП [12]. Бупропион используется в суточной дозировке от 100 до 600 мг/сут. В нескольких крупных ретроспективных исследованиях [18–20], в которые были включены данные о 10 575 пациентах, показано, что ЭП развивались в 0,3% случаев в течение 1026 дней с момента начала лечения бупропионом. В других ретроспективных исследованиях установлено, что частота развития ЭП на фоне лечения бупропионом составила 0,2 и 0,4% соответственно, при этом у 8 из 15 больных, у которых развивался ЭП, присутствовали дополнительные ФР [11, 19]. Было доказано, что бупропион влияет на норадренергические и дофаминергические связи, но не влияет на серотонинергические [21].

Что касается других групп антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – флуоксетин, сертралин и пароксетин; ингибиторов моноаминоксидазы и тразодона), то они могут индуцировать возникновение ЭП только при использовании высоких доз, снижая порог возникновения ЭП, но в целом эти препараты обладают низким epileptогенным потенциалом [11–13]. ЭП при передозировке селективных ингибиторов обратного захвата серотонина развивались у 2% пациентов [11]. В целом риск возникновения ЭП при использовании этой группы антидепрессантов гораздо меньше по сравнению с ТЦА, мапротилином или бупропионом [12].

Антипсихотики (нейролептики) – психотропные препараты, способные устранять бред, галлюцинации, другие проявления психоза, при этом не нарушающие сознание, но подавляющие психомоторное возбуждение. Как известно, почти все используемые антипсихотические средства могут провоцировать ЭП у предрасположенных к ним пациентов. ЭП, индуцированные антипсихотическими препаратами, встречаются примерно в 1% случаев [12]. Механизм возникновения ЭП при использовании антипсихотиков связан с их непосредственным влиянием на различные нейротрансмиттерные системы. Те препараты, у которых аффинность к гистаминовой, адренергической и сертонинергической системе выше, вызывают ЭП значительно чаще, чем препараты с более низкой аффинностью. Также большую роль в индукции ЭП играет блокада антипсихотическими препаратами дофаминергической системы [13].

Пациенты, страдающие ЭП и принимающие противосеизмические препараты, имеют более высокий риск развития ЭП на фоне приема антипсихотиков, в том числе и за счет межлекарственного взаимодействия [13]. Также имеются данные, указывающие на то, что риск возникновения ЭП больше в первые дни приема антипсихотических ЛС и при их отмене. ЭП чаще возникают при передозировке данными препаратами [12]. Риск развития ЭП также зависит в зависимости от конкретного представителя из группы антипсихотиков [11].

Так, фенотиазин повышает риск возникновения ЭП даже у пациентов без дополнительных ФР их развития, ингибируя ГАМКергическую нервную передачу [12, 13]. Риск развития ЭП различается также в зависимости от вида фенотиазинов, так, алифатические фенотиазины (хлорпромазин, промазин и трифлуоперазин) обладают самым высоким epileptогенным потенциалом [16, 22]. По результатам проведенного проспективного исследования, в котором в течение 4 лет наблюдали 859 пациентов, принимающих алифатические фенотиазины [22], было выявлено, что даже у пациентов без ФР развития ЭП при лечении данными препаратами в высоких дозах возникали ЭП. Другие фенотиазины (ацетопеназин, флуфеназин, перфеназин, прохлорперазин, трифлуоперазин) обладают значительно меньшим epileptогенным потенциалом [13].

Прием хлорпромазина также ассоциирован с высоким риском возникновения ЭП: вероятность их возникновения на

фоне его применения составляет около 2,1%. При этом эпиптогенный потенциал препарата дозозависим: при дозе менее 200, 200–900 и более 900 мг/сут риск возникновения ЭП составляет 0,3, 0,7 и 9% соответственно. Комбинация хлорпромазина с другими психотропными препаратами значительно повышает риск развития ЭП [11].

Среди более новых антипсихотиков наибольший риск развития ЭП ассоциирован с применением клозапина: он снижает порог возникновения судорог, его эпиптогенный эффект также является дозозависимым [11, 12]. Клозапин обладает высоким сродством к дофаминовым D₄-рецепторам и низким сродством к рецепторам дофамина D₂, блокирует кортикальные рецепторы, а не рецепторы в стриатуме, что влечет повышенный риск развития экстрапирамидных расстройств и ЭП [15]. Постмаркетинговое исследование, проведенное в США, показало, что среди 1418 пациентов, принимавших клозапин, ЭП возникали в 2,8% случаев, после 10 лет лечения препаратом – в 10% случаев. Также данное исследование продемонстрировало, что риск развития ЭП на фоне терапии клозапином дозозависим: самая высокая частота развития ЭП была у пациентов, принимающих клозапин в суточной дозе 600 мг и более [22]. В других исследованиях выявлено, что риск развития ЭП при использовании данного препарата варьирует от 1,3 до 20% [13]. S. Rasia и соавт. в крупном ретроспективном исследовании обнаружили причинно-следственную связь между использованием клозапина и развитием ЭП. Авторы рассмотрели все зарегистрированные случаи ЭП у пациентов, принимающих клозапин, и выявили, что у 71 (1,3%) пациента из 5629 развились генерализованные тонико-клонические припадки, у 24 пациентов имели место повторные ЭП. Следует обратить внимание на тот факт, что 44 пациента одновременно принимали и другие психотропные препараты, а 16 пациентов имели отягощенный анамнез по эпилепсии [23]. В 2 проспективных исследованиях показано, что у пациентов, не имеющих ФР возникновения ЭП, на фоне использования клозапина ЭП развивались с частотой 2 и 7,4% [13].

Возникновение ЭП также отмечено на фоне приема оланзапина и зотепина [24]. Зотепин обладает высокой аффинностью к сайтам связывания с рецепторами серотонина 5-HT₁ в коре головного мозга, что способствует возникновению ЭП [12].

Противоэпилептические препараты – ЛС, обладающие способностью предупреждать развитие ЭП у больных эпилепсией. Точный механизм их действия до конца не изучен, однако считается, что основным являются торможение активирующих нейронов и активация тормозных систем [11]. Однако противоэпилептические препараты также способны индуцировать возникновение ЭП или ухудшать течение уже имеющихся приступов [12]. Механизм возникновения ЭП в этих ситуациях до конца не изучен, однако можно предположить, что он не всегда связан непосредственно с эпиптогенным неблагоприятным эффектом препарата. В некоторых случаях ЭП на фоне противоэпилептической терапии возникали у пациентов, уже страдающих ЭП или эпилепсией. Также ЭП могут быть следствием передозировки противоэпилептических препаратов или возникать в результате прекращения их приема [11].

К факторам, повышающим риск возникновения ЭП на фоне приема противоэпилептических ЛС, относят [12]:

- неадекватный подбор фармакотерапии при эпилепсии;
- снижение концентрации ЛС в сыворотке крови;
- явления так называемой «парадоксальной интоксикации», особенно при использовании фенитоина или карбамазепина;
- наличие лекарственно-индуцированной энцефалопатии;
- прогрессирующее ухудшение неврологического состояния и увеличение частоты возникновения ЭП у пациентов, страдающих эпилепсией;
- появление рефрактерности к ранее эффективной терапии;

- неблагоприятное межлекарственное взаимодействие;
- передозировка препарата, приводящая к нейротоксичности;
- нарушение электролитного обмена в тканях ЦНС (например, гипонатриемия, развивающаяся на фоне приема карбамазепина);
- снижение биодоступности противоэпилептического препарата;
- резкая отмена приема противоэпилептических ЛС (например, отмена барбитуратов при падении уровня фенобарбитала в крови ниже 20 мг/л).

Пациенты с эпилепсией, которые резко прекращают принимать карбамазепин, подвержены более высокому риску возникновения ЭП по сравнению с теми пациентами, кто постепенно прекращает прием препарата [12].

Наибольший риск возникновения ЭП, ассоциированных с приемом противоэпилептических препаратов, имеется у детей с тяжелой эпилептической энцефалопатией, у пациентов с высокой частотой возникновения ЭП или смешанными ЭП, а также у пациентов с полипрагмазией [25].

Карбамазепин способен вызвать возникновение ЭП у детей со смешанными эпилептическими расстройствами, чаще генерализованными ЭП, у них может наблюдаться ухудшение состояния после использования препарата [12]. Также сообщалось, что карбамазепин вызывает миоклонические, атонические приступы и абсансы. Высокие дозы карбамазепина могут привести к развитию ЭП без каких-либо других признаков нейротоксичности. Сообщалось также о случаях возникновения ЭС после передозировки карбамазепина [26].

Окскарбазепин по химическому строению сходен с карбамазепином, он может усугубить миоклонические судороги и абсансы при идиопатической генерализованной эпилепсии [27].

Бензодиазепины могут вызывать развитие ЭС при внутривенном введении у детей, находящихся в группе риска (с синдромом Леннокса–Гасто). Также есть данные, что ЭП могут провоцироваться пропиленгликолем, содержащимся в инъекционной форме препарата [12].

Фенитоин может усугубить течение ЭП, особенно светочувствительных, сложных парциальных ЭП. ЭП также могут являться случайным проявлением токсичности фенитоина [12].

Применение вальпроевой кислоты ассоциируется с парадоксальным усилением ЭП и эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). ЭП могут быть следствием энцефалопатии, вызванной вальпроевой кислотой, у пациентов со сложными парциальными припадками. Вальпроевая кислота может иногда провоцировать возникновение/учащение абсансов без явлений энцефалопатии. Она может иногда вызывать ЭС [12]. Также сообщалось о бесудорожном ЭС, вызванном вальпроатиндуцированной гипераммонемической энцефалопатией [28].

Применение вигабатрина реже ассоциируется с развитием ЭП. Чаще всего этот препарат провоцирует развитие ЭП у пациентов с устойчивыми к терапии генерализованными ЭП. Однако имеются сообщения и о развитии ЭС на фоне лечения вигабатрином [12].

В последние годы появились данные, что ламотриджин может фактически усугубить течение тяжелой миоклонической эпилепсии и не должен применяться у таких больных [12].

Антибиотики

То, что антибиотики обладают эпиптогенным потенциалом, впервые было выяснено при мониторинге НПР пенициллинов [29], а в последующем обнаружены и другие антибиотики, способные индуцировать ЭП. Риск возникновения ЭП, ассоциированных с использованием антибиотиков, в среднем колеблется от 0,04 до 0,5% в зависимости от класса используемого антимикробного средства [30]. Довольно большое значение при анализе ФР развития

ЭП у пациентов, принимающих антибиотики, придается повышенной проницаемости и повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), возрасту пациентов (пожилой и старческий возраст) и наличию заболеваний печени и почек [11, 12].

β -Лактамные антибиотики обладают более сильным эпилептогенным потенциалом по сравнению с другими группами антибиотиков. Вероятный механизм их эпилептогенного эффекта заключается в ингибировании ГАМКергической системы при связывании β -лактаманного кольца с рецепторами γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), иными словами, происходит неконкурентное (пенициллин) или конкурентное (цефалоспорины) ингибирование рецептора ГАМК [11, 12, 29]. Также имеются данные, свидетельствующие о том, что некоторые β -лактаманые антибиотики обладают нейротоксичностью (например, полусинтетические пенициллины, бензилпенициллин и цефалоспорины, в частности цефепим) [13]. Несмотря на то, что пенициллин нелегко проникает через ГЭБ, парентеральное введение больших доз или повышение проницаемости ГЭБ может вызвать повышенную нервную возбудимость и ЭП [12]. Также считается, что синтетические пенициллины имеют меньший риск развития ЭП по сравнению с природными пенициллинами. Чаще всего ЭП развиваются во временном промежутке от 12–74 ч после начала приема пенициллина и могут продолжаться до 2 нед после окончания приема препарата [31].

Цефалоспорины имеют аналогичный пенициллину механизм развития ЭП, об их эпилептогенном потенциале сообщалось в ряде исследований [32, 33], в том числе и у пациентов без дополнительных ФР [33]. Есть мнение, что цефалоспорины являются более эпилептогенными, чем пенициллины, за счет конкурентного ингибирования ГАМК-рецепторов в отличие от неконкурентного ингибирования пенициллинами [29]. Кроме того, имеются данные, что цефалоспорины также являются агонистами глутаматергических рецепторов N-метил-D-аспартата [34]. Среди цефалоспоринов наибольшим эпилептогенным потенциалом обладают цефазолин и, в меньшей степени, цефалоспорин, также эпилептогенный эффект обнаружен у цефепима [29]. Цефалоспорины обладают нейротоксичностью: у 10% принимающих цефалоспорины пациентов, у которых имели место симптомы нейротоксичности, зафиксированы ЭП, а у других 10% на ЭЭГ выявлялся бессудорожный ЭС [11]. Около 50% случаев развития ЭП были ассоциированы с некорректной дозой ЛС, а также с острой или хронической почечной недостаточностью [11, 13].

Карбапенемы – синтетические β -лактаманые антибиотики широкого спектра действия, активно используемые для лечения серьезных мультирезистентных бактериальных инфекций в условиях стационара, особенно в отделениях интенсивной терапии, также обладают эпилептогенными свойствами. Их эпилептогенный эффект, так же как у других β -лактаманых антибиотиков, реализуется путем ингибирования ГАМКергических рецепторов. Более сильный эпилептогенный потенциал карбапенемов по сравнению с другими β -лактамаными антибиотиками обусловлен лучшим проникновением в ЦНС через ГЭБ (боковая цепь содержит более гидрофобные радикалы) [32].

В нескольких проспективных исследованиях было выявлено возникновение ЭП у пациентов, получавших имипенем (4 исследования) и меропенем (3 исследования) [13]. Среди препаратов данной группы особое значение придается имипенему как наиболее эпилептогенному препарату среди карбапенемов [11]. Повышенную эпилептогенность препарата объясняют в том числе его большей гидрофобностью, а значит, и более легким прохождением через ГЭБ. Другим важным свойством имипенема, увеличивающим риск развития ЭП на фоне его приема, является способность взаимодействовать с вальпроевой кислотой и снижать ее плазменную концентрацию [29]. Согласно литера-

турным данным, ЭП развиваются у 0,9% пациентов, применяющих имипенем в качестве монотерапии, и у 2–3% больных в случае комбинации имипенема с другими антибиотиками [11]. Результаты крупного исследования [35] показали, что из 3% пациентов, у которых на фоне лечения имипенемом развились ЭП, только у 0,9% выявлена четкая причинно-следственная связь между приемом препарата и возникновением ЭП, у остальных же пациентов ЭП были ассоциированы с другими причинами. В этом же исследовании [35] было отмечено, что ЭП возникали в среднем через 7 дней от начала терапии карбапенемами. Примененное меропенема также ассоциировано с развитием ЭП, хотя и в более редких случаях [13, 29].

Фторхинолоны – это антибактериальные средства, используемые для лечения инфекций мочевыводящих и дыхательных путей, венерических заболеваний, желудочно-кишечных инфекций и инфекций кожи и мягких тканей. Данные препараты также способны индуцировать ЭП, в этом отношении особое внимание привлечено к офлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, норфлоксацину и алатрофлоксацину [13]. Чаще всего эпилептогенное действие данных препаратов фиксировалось в исследованиях, описывающих отдельные клинические случаи, но в 2 исследованиях сообщалось о возникновении ЭП у нескольких пациентов, лечившихся фторхинолонами (офлоксацин и ципрофлоксацин) [36, 37].

Механизм возникновения эпилептических припадков при использовании фторхинолонов такой же, как и в случае с другими β -лактамаными антибиотиками: конкурентное ингибирование ГАМК-рецепторов в ЦНС. Помимо этого в экспериментальных исследованиях на животных выявлен их агонистический эффект на рецепторы глутамата N-метил-D-аспартата [13, 29].

Существует также мнение, что при пероральном приеме фторхинолонов нет повышенного риска развития ЭП, а их возникновение объясняется наличием острого инфекционного процесса, по поводу которого фторхинолоны были назначены [29].

Противотуберкулезные препараты также способны индуцировать появление ЭП у определенных групп пациентов. Некоторые исследования сообщают об ЭП, индуцированных изониазидом, бактериостатическим противотуберкулезным антибиотиком, что более часто бывает у детей [11]. Эпилептогенное действие изониазида объясняется тем, что благодаря своей структуре, аналогичной пиридоксину (кофактору глутаматдекарбоксилазы – фермента, катализирующего преобразование глутамата в ГАМК путем декарбоксилирования), он связывается с активным центром этого фермента и ингибирует синтез ГАМК [12, 29]. Тем самым в ЦНС снижается уровень ГАМК и возрастает уровень глутамата, который является возбуждающим нейромедиатором, что и способствует возникновению и усилению эпилептиформной активности в клетках ЦНС. Кроме того, изониазид способен дезактивировать пиридоксин, образуя с ним неактивные комплексы, выводимые с мочой, снижая его абсолютное количество [29].

Метронидазол используется для лечения инфекций, вызванных анаэробными бактериями и некоторыми простейшими. Основным неблагоприятным побочным эффектом данного препарата является нейротоксичность, способность индуцировать периферическую невропатию, кроме того, он также может индуцировать и возникновение ЭП, что связано с образованием структурных очаговых повреждений в головном мозге и возникновением метронидазолиндуцированной энцефалопатии [29]. Метронидазолиндуцированная энцефалопатия возникает из-за вмешательства метронидазола в метаболизм тиамина и нарушения его обмена, возникновения токсичных радикалов [38]. Метронидазол способствует и повышению уровня моноаминов в головном мозге [29], что также увеличивает его эпилептогенный потенциал.

Что касается других антибактериальных препаратов, то существуют данные об ЭП, которые были ассоциированы с приемом макролидов, аминогликозидов и оксазолидинонов, однако точный механизм и достоверная причинно-следственная связь между приемом этих препаратов и развитием ЭП не установлены [29].

Следует отметить, что в случаях с антибактериальными препаратами очень сложно доказать причинно-следственную связь между приемом препарата и возникновением ЭП, так как, возможно, причиной данных ЭП послужил сам инфекционный процесс, по поводу которого назначили антибактериальные препараты [11, 29]. Также во время инфекционного процесса часто меняется проницаемость ГЭБ, что значительно (от 20 до 30%) увеличивает концентрацию препаратов в ЦНС. Имеет значение способ введения антибактериальных ЛС: при инвазивном введении ЛС риск развития ЭП значительно выше по сравнению с пероральным или внутривенным введением [29].

Противомалярийные препараты в стандартных терапевтических дозах могут вызывать ЭП даже у здоровых людей. Сообщалось, что с возникновением ЭП ассоциирован прием мефлохина. Механизм развития ЭП, вызванных противомалярийными препаратами, до конца не изучен, но известно, что хлорохин ингибирует активность глутаматдегидрогеназы и может снижать концентрацию ингибирующего нейромедиатора ГАМК [12].

Иммуносупрессоры (иммунодепрессанты) и иммуномодуляторы

Иммунодепрессанты – средства, угнетающие иммунные реакции. Это необходимо, например, при пересадке органов и тканей. Иммуномодуляторы – препараты животного, микробного, дрожжевого и синтетического происхождения, обладающие специфической способностью стимулировать иммунные процессы и активировать иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты) и дополнительные факторы иммунитета (макрофаги и др.) [39]. Среди данных групп препаратов также встречаются ЛС, способные индуцировать ЭП [11].

Циклоспорин относится к группе иммунодепрессантов, эффективен в профилактике острой реакции «трансплантат против хозяина» [13]. Начальная суточная доза препарата составляет 15 мг/кг, в последующем ее увеличивают до 2–6 мг/кг [40]. По данным ряда ретроспективных исследований [13, 40]. ЭП возникали у пациентов, принимающих циклоспорин и не имеющих дополнительных ФР, в 0,5–3,9% случаев в широком временном интервале (2–180 дней от начала терапии). В этих исследованиях также сообщалось, что у тех пациентов, у которых были более высокие уровни циклоспорина в плазме крови (250 мкг/мл и более), частота ЭП была гораздо выше (они наблюдались у 4 из 5 пациентов). Также доказано прямое нейротоксическое действие циклоспорина, выражающееся острым психозом, тремором с поражением белого и/или серого вещества головного мозга, причем после прекращения приема препарата симптомы исчезали [13].

Интерферон-α является признанным противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим препаратом, применяемым для лечения хронических вирусных гепатитов и новообразований кроветворной и лимфатической систем [13]. Риск возникновения ЭП у разных групп пациентов, принимающих данный препарат, был рассчитан в 2 исследованиях. В одном из них сообщили о возникновении симптомов у 0,07% пациентов [41], причем эпилептогенный эффект оказался дозозависимым. Считается, что интерферон-α повышает возбудимость нервных клеток, вызывая спонтанную и индуцированную электрическую активность [42]. Однако согласно другим данным при использовании этого препарата ЭП возникают у 1–4% пациентов, чему способствуют нарушение ГЭБ и токсическое воздействие препарата на кору головного мозга [43].

Считается, что иммунодепрессанты вызывают лейкоэнцефалопатию, которая способна проявляться в том числе и ЭП [12].

Противоопухолевые препараты

Среди онкологических больных ЭП отмечаются примерно у 13% пациентов, по другим данным, на ЭП приходится 5% неврологических осложнений у этой группы пациентов. Дети, страдающие онкологическими заболеваниями, наиболее восприимчивы к факторам, способным вызвать ЭП, поэтому ЭП у детей развиваются значительно чаще по сравнению со взрослыми пациентами. Существует очень большое количество причин возникновения ЭП у онкологических больных: первичные опухоли головного мозга, метастазы опухолей других локализаций в головной мозг, метаболические психические нарушения и, конечно, воздействие ЛС. ЛИЭП чаще встречаются во время интенсивной противоопухолевой терапии, чем при пролонгированном, паллиативном лечении, а также у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью и при приеме высоких доз противоопухолевых препаратов [11].

Многие противоопухолевые препараты индуцируют возникновение эпилептических приступов, это свойство является их доказанной НПР [12].

Хлорамбуцил используется в основном для лечения онкологических заболеваний лимфатической кроветворной системы, ходжкинских и неходжкинских лимфом, макроглобулинемии Вальденстрема и др. Суточная доза препарата составляет 0,2 мг/кг в течение 4–8 нед [13]. Существует только одно ретроспективное исследование, в котором описано возникновение 7 ЭП (в исследовании оценивали данные истории болезни 91 пациента, проходившего курс терапии хлорамбуцилом в дозировке 1,5–36,7 мг/кг) [44]. В среднем ЭП возникали на 6–90-й день с момента начала терапии, и ни у одного пациента не было дополнительных ФР. Хлорамбуцил является нейротоксичным препаратом благодаря гидролизу исходного соединения и алкилированию его метаболитов, обладающих структурным сходством с метаболитами этанола и хлоралгидрата [13].

Опиоидные анальгетики

В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что опиоидные пептиды могут вызывать эпилептиформную активность на ЭЭГ, что опосредовано воздействием на специфические опиоидные рецепторы, а также было выявлено, что эта активность может быть нивелирована опиоидными антагонистами, такими как налоксон [12].

Морфин может вызывать ЭП при использовании в больших дозах у новорожденных и детей грудного возраста, чему способствует незрелость ГЭБ. У взрослых пациентов ЭП возникают значительно реже, чаще всего после интраспинального введения морфина или других опиоидов [12].

Меперидин (петидин) – один из препаратов из группы фенилпиперидина, относится к агонистам опиоидных рецепторов, в организме метаболизируется до норпетидина, который обладает более сильным эпилептогенным потенциалом и более слабым анальгетическим эффектом [12]. О петидининдуцированных ЭП сообщалось несколько раз, в том числе при внутримышечном и внутривенном его применении [11]. Налоксон не устраняет токсичность норпетидина и даже, наоборот, может усилить его эпилептогенный потенциал [12].

Трамадол – опиоидный анальгетик, относящийся к группе частичных агонистов опиоидных рецепторов. Среди анальгетиков трамадол обладает наибольшим (доказанным) эпилептогенным потенциалом. Так, в специальном обзоре сообщалось, что из 190 случаев токсичности трамадола в 13,7% у пациентов развивались ЭП. Также в другом литературном обзоре сообщалось, что ЭП развивались в

55% случаев интоксикации трамадолом, причем 90% этих ЭП были однократными, и 84% произошли в течение 24 ч после приема токсической дозы. Авторы сделали вывод о том, что регулярное/длительное применение трамадола, особенно при использовании высоких и токсических доз данного ЛС, предрасполагает к возникновению ЭП. Однако также было выявлено, что ЭП могут возникать и при использовании терапевтических доз трамадола, особенно у пациентов, страдающих эпилепсией [11].

Анестетики

ЭП являются характерной особенностью побочных эффектов местных анестетиков. Чаще всего они возникают после повторного эпидурального введения тетракаина. Лидокаин, используемый в качестве местного анестетика, может вызвать ЭП у пациентов с эпилепсией в анамнезе [12].

Препараты для общей анестезии также способны индуцировать возникновение ЭП. Несмотря на то, что *пропофол* используется в лечении резистентного к терапии ЭС, он также может индуцировать возникновение ЭП [11, 13]. Это предположение было высказано в связи с появлением ЭП или эпилептиформной активности, подтвержденной на ЭЭГ, у 24 и 40% пациентов соответственно, получавших пропофол в качестве анестезии [11]. В специальном систематическом обзоре [45], в который были включены 55 исследований, содержащие данные о 70 пациентах, не имевших в анамнезе эпилепсии и принимавших пропофол в дозе 0,5–5,2 мг/кг, в 24 (34%) случаях было выявлено развитие ЭП во время начала введения препарата, в 28 (40%) случаях – во время действия препарата и в течение первых 33 мин после прекращения действия препарата, а также в 16 (23%) случаях – в течение 6 дней после введения препарата. При этом 24 (34%) пациентам была выполнена ЭЭГ: эпилептическая активность отмечена у 5 пациентов. Показано, что большинство ЭП возникало в индукционном периоде и периоде действия препарата, т.е. в то время, когда концентрация препарата была максимальна [45]. Возникновение ЭП на фоне лечения пропофолом связывают с тем, что препарат воздействует на рецепторы ГАМК [13].

Севофлюран также способен индуцировать возникновение ЭП, что было доказано благодаря выявлению эпилептиформной активности с помощью ЭЭГ – у 50–60% детей и взрослых во время проведения анестезии данным препаратом. Также в других исследованиях с помощью ЭЭГ показан дозозависимый эпилептогенный потенциал севофлюрана [11]. Эпилептогенность севофлюрана была подтверждена с помощью проведения проспективных и рандомизированных клинических исследований [46, 47]. Всего обследованы 129 человек, при этом ни у одного из них не было ФР возникновения ЭП. Клинически выраженный ЭП возникал в разных группах обследованных лиц с частотой до 12% в течение 90 мин после введения препарата, в то время как эпилептиформная активность на ЭЭГ регистрировалась в 70–100% случаев [46]. Было отмечено, что клинически выраженные ЭП возникали в случае введения более высокой дозы препарата даже у здоровых испытуемых [47]. Механизм развития ЭП связывают с тем, что севофлюран обладает сильным ингибирующим воздействием на ГАМКергическую систему [13].

Антихолинергические средства

В ряде публикаций среди ЛС, ассоциированных с развитием ЛИЭП, упоминаются и антихолинергические ЛС. Имеются данные, что среди взрослых пациентов около 10% случаев ЛИЭП ассоциированы с применением антихолинергических ЛС, а среди детей с ЛИЭП в 22% случаев ЭП были ассоциированы с приемом антихолинергических ЛС или антигистаминных препаратов. По данным исследований, наибольшим эпилептогенным потенциалом обладают дифенгидрамин, хлорфенамин и доксиламин [11].

Антифибринолитики

Некоторые ЛС из этой группы также могут обладать некоторым эпилептогенным потенциалом. Так, например, транексамовая кислота и эпислон-аминокaproновая кислота способны вызвать ЭП, в отличие от аprotинина. Чаще всего ЭП развивались в раннем послеоперационном периоде у кардиологических пациентов после операций на сердце. Также в группу риска входят пациенты с болезнью почек, пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство на других органах и системах, а также пациенты с кровохарканьем. В случае использования транексамовой кислоты риск возникновения ЭП является дозозависимым. Это выявлено в ретроспективных исследованиях, по данным которых частота развития ЭП при использовании стандартных доз препарата составляет 0,5–1%, а при использовании более высоких доз (более 100 мг/кг) увеличивается до 6,4–77,3%. В проспективных исследованиях частота развития ЭП при использовании транексамовой кислоты составляла 3% [11].

Стимулирующие препараты, используемые при синдроме дефицита внимания/гиперактивности

Метилфенидат и *атомоксетин* в случае передозировки также способны индуцировать развитие ЭП. Однако в одном из исследований показано, что эти препараты не увеличивают риск развития ЭП у не предрасположенных к ним детей. Были обследованы дети с эпилептиформными разрядами на ЭЭГ и дети с нормальной ЭЭГ. Стимулирующие препараты, использовавшиеся для лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности, не повышали риска развития ЭП у детей с нормальной ЭЭГ, тогда как у детей с наличием эпилептиформной активности на ЭЭГ наблюдался повышенный риск развития ЭП [11].

β-Адреноблокаторы при введении в терапевтических дозах оказывают противосудорожное действие, однако при передозировке способны вызывать ЭП. Вероятнее всего механизм возникновения ЭП связан с развитием брадикардии, тяжелой гипогликемией (известные побочные эффекты препаратов этой группы), неспецифическим действием на центрально расположенные нейроны (мембраностабилизирующий эффект), поскольку препараты, обладающие высокой липофильностью, способны проникать в ткани [12].

Стимуляторы ЦНС – группа ЛС, которые обладают способностью вызывать дозозависимое возбуждение ЦНС, приводящее к возникновению ЭП [12]. Стимуляция нервных клеток может происходить на уровне коры, ствола мозга или спинного мозга [14]. К стимуляторам ЦНС относятся кофеин, кокаин, теofilлин, амфетамин, эфедрин и метилфенидат.

Кофеин обладает собственной судорожной активностью благодаря антагонистическому воздействию на аденозиновые рецепторы. Экспериментальные исследования на животных выявили изменения в активности норэпинефрина, дофамина и серотонина при воздействии на них данным веществом. Препарат также действует непосредственно на тонус сосудов мозга, вызывая сужение сосудов и уменьшение мозгового кровотока [12].

Теofilлин, как и другие ксантины, – мощный стимулятор ЦНС. ЭП являются известной НПР теofilлина, они обусловлены его токсическим действием и могут возникать даже при использовании терапевтических доз препарата. ЭС был зарегистрирован у детей с бронхиальной астмой с сывороточным уровнем теofilлина в пределах терапевтического диапазона [12]. Точный механизм ЭП, вызванных теofilлином, неизвестен, но предполагают, что он обусловлен его способностью ингибировать аденозиновые рецепторы типа A₁ [48]. Особую осторожность необходимо соблюдать при назначении теofilлина пациентам с лихорадкой, которые уже находятся в группе риска по развитию

ЭП, в таких клинических ситуациях описаны даже ЭП со смертельных исходом [49].

Ацетилсалициловая кислота тоже способна вызвать развитие ЭП благодаря своему нейротоксическому эффекту [12]. ЭП являются одним из симптомов салицилатной интоксикации, которая наступает из-за выраженного снижения глюкозы и скорости метаболизма в головном мозге благодаря разобщению процессов тканевого дыхания и фосфорилирования.

Тироксин снижает порог судорожной готовности, чаще всего ЭП возникают у пациентов с болезнью Грейвса [12].

ЭП возникают также и **при отмене определенных препаратов**, например при прекращении приема диазепама или некоторых анксиолитиков. Данный эффект объясняется тем, что эти ЛС усиливают ГАМКергическую передачу в ЦНС, при их длительном применении в ЦНС происходят адаптивные изменения, поэтому при резкой отмене этих препаратов возникает резкая ГАМКергическая недостаточность, что и приводит к возникновению эпилептической активности [12].

Вакцины. Поствакцинальный энцефаломиелит является установленным осложнением вакцинации, и ЭП – одно из важнейших его проявлений. Вакцина против коклюша (обычно вводимая с вакциной против дифтерии и столбняка) одна из наиболее популярных, поэтому существуют рекомендации, включающие запрет на ее проведение детям, у которых уже была серьезная нежелательная реакция на предыдущую вакцинацию, имеются выраженные прогрессирующие неврологические нарушения, эпилепсия в анамнезе [12]. Детям, у которых на фоне высокой температуры развиваются фебрильные судороги, не рекомендуются вакцины, способные вызывать лихорадку [11].

Внутрисосудистые контрастные вещества, используемые в диагностических целях, обычно представляют собой натриевые или метилглюкаминные соли триодированных производных бензойной кислоты. Их эпилептогенное действие является результатом прямого токсического воздействия на кору головного мозга, что связано с нарушением ГЭБ, а также повреждением мембран нейронов. Данные препараты практически безопасны при введении их в небольших количествах, так как не способны проникать через неповрежденный ГЭБ. Риск возникновения нейротоксических эффектов возрастает при увеличении плазменной концентрации препарата или повреждении ГЭБ. Наиболее опасны средства, используемые для миелографии, цистернографии и вентрикулографии. Сообщалось о множественных ЭП во время и после проведения метризамидной миелографии. Метризамид конкурентно ингибирует гексокиназу головного мозга, что и способствует возникновению ЭП [12]. Миелография с использованием йодамида связана с риском возникновения ЭП у не страдающих эпилепсией и может вызывать ЭС у пациентов с эпилепсией в анамнезе [50].

С возникновением ЭП ассоциирован и прием некоторых **лекарственных трав** [Nux VOMICA (стрихнин), Scilium henryi и др.]. К большому сожалению, и пациенты, и врачи плохо информированы о таком побочном эффекте при их применении, это связано в том числе и с недостатком информации о механизмах возникновения побочных эффектов лекарственных трав. В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных было выявлено, что некоторые лекарственные травы в обычных дозах вызывают ЭП практически в 100% случаях [11].

Тактика ведения пациентов с ЛИЭП

Существующие клинические рекомендации Международной противосудорожной лиги нацелены на лечение и профилактику ЭП и ЭС в рамках лечения эпилепсии [51]. В связи с достаточно низкой распространенностью ЛИЭП в популяции и большим количеством препаратов, которые

способствуют их возникновению, специфические рекомендации по их лечению и профилактике не разработаны. Соответственно, необходимо четко выявлять пациентов, находящихся в группе риска развития ЛИЭП: пожилые пациенты, получающие большое количество ЛС, пациенты с заболеваниями печени и почек, пациенты, страдающие эпилепсией или имевшие ЭП в анамнезе. Также крайне желательно придерживаться принципов рациональной фармакотерапии, т.е. избегать одновременного назначения нескольких ЛС, способных вызывать ЭП, или их резкой отмены, а также тщательно подбирать дозу ЛС [11]. У пожилых пациентов может быть целесообразен мониторинг концентрации препаратов в крови (например, при приеме антидепрессантов) [52]. Большая часть впервые возникших ЛИЭП купируется самостоятельно после выявления и отмены ЛС [53]. Отдельные работы изучали воздействия противосудорожных ЛС для лечения ЛИЭП, вызванных клозапином и карбапенемами [54, 55]. Из клинических рекомендаций нами обнаружены лишь рекомендации Американского общества регионарной анестезии и лечения боли (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine) [56], в которых обсуждается вопрос о лечении ЭП, вызванных лидокаином. Так, препаратами первого ряда являются бензодиазепины. При их неэффективности рекомендовано применение липидной эмульсии пропофола в низких дозах (уровень доказанности IV) или низкие дозы сукцинилхолина (уровень доказанности IC) [56]. Если ЛИЭП трансформировался в ЭС, необходимо срочно начинать лечение, поскольку данное осложнение является жизнеугрожающим [9, 10]. Тактика выбора ЛС для терапии ЛИЭС не отличается от схемы лечения ЭС [11].

Таким образом, проблема ЛИЭП диктует необходимость осведомленности врачей разных специальностей, прежде всего неврологов и гериатров, о механизмах действия различных ЛС, ФР развития их НПР, межлекарственном взаимодействии, принципах рациональной фармакотерапии, методах мониторинга безопасности ЛС. В случае развития ЭП, особенно впервые возникшего, необходимо помнить о возможности его ассоциации с приемом ЛС, провести анализ всех лекарственных назначений у данного пациента и, при необходимости, скорректировать схему фармакотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Pesola GR, Avsarala J. Bupropion seizure proportion among new-onset generalized seizures and drug related seizures presenting to an emergency department. *J Emerg Med* 2002; 22 (3): 235–9.
2. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet* 2000; 355 (9213): 1441–6.
3. Leppik IE, Birnbaum AK. Epilepsy in the elderly. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 208–24.
4. Franson KL, Hay DP, Neppe V et al. Drug-induced seizures in the elderly. Causative agents and optimal management. *Drugs Aging* 1995; 7 (1): 38–48.
5. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Нервные болезни. Частная неврология и нейрохирургия. М.: МИА, 2014. [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Damulin I.V. Nervous diseases. Private neurology and neurochirurgia. Moscow: MIA, 2014 (in Russian).]
6. Khan U, Seetharaman S, Merchant R. Neuroglycopenic Seizures: Sulfonylureas, Sulfamethoxazole, or Both? *Am J Med* 2017; 130 (1): e29–e30.
7. Legriell S, Azoulay E, Resche-Rigon M et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med* 2010; 38: 2295–303.
8. Chen HY, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81 (3): 412–9.
9. Thundiyil JG, Rowley F, Papa L et al. Risk factors for complications of drug-induced seizures. *J Med Toxicol* 2011; 7: 16–23.
10. Thundiyil JG, Kearney TE, Olson KR. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System. *J Med Toxicol* 2007; 3: 15–9.

11. Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management 3rd edition. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018.
12. Jain KK. Drug-induced seizures. MedMerits Corporation. www.medmerits.com/index.php/article/drug_induced_seizures/P4
13. Ruffmann C, Bogliun G, Beghi E. Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2006; 6 (4): 575–89.
14. Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl. 10): 48–56.
15. Ebert U. Basic mechanisms of psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl. 2): 2–7.
16. De Jonghe F, Swinkels JA. The safety of antidepressants. *Drugs* 1992; 43 (Suppl. 2): 40–6.
17. Dessain EC, Schatzberg AF, Woods BT, Cole JO. Maprotiline treatment in depression. A perspective on seizures. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43 (1): 86–90.
18. Dunner DL, Zisook S, Billow AA et al. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (7): 366–73.
19. Davidson J. Seizures and bupropion: a review. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (7): 256–61.
20. Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA et al. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (11): 450–6.
21. Ascher JA, Cole JO, Colin JN et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (9): 395–401.
22. Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology* 1991; 41 (3): 369–71.
23. Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. *Neurology* 1994; 44 (12): 2247–9.
24. Camacho A, García-Navarro M, Martínez B et al. Olanzapine-induced myoclonic status. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28 (3): 145–7.
25. Nakken KO, Johannessen SI. Seizure exacerbation caused by antiepileptic drugs. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128 (18): 2052–5.
26. Spiller HA, Carlisle RD. Status epilepticus after massive carbamazepine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40 (1): 81–90.
27. Gelisse P, Genton P, Kuate C et al. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2004; 45 (10): 1282–6.
28. Velioglu SK, Gazioglu S. Non-convulsive status epilepticus secondary to valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2007; 116 (2): 128–32.
29. De Oliveira Vilaça C, Orsini M et al. Seizures related to antibiotic use: update. *BJSTR* 2018; 4 (2): 3845–9.
30. Bhattacharyya S, Darby R, Berkowitz AL. Antibiotic-induced neurotoxicity. *Curr Infect Dis Rep* 2014; 16 (12): 448.
31. Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Crit Care Clin* 1997; 13 (4): 741–62.
32. Saito T, Nakamura M, Watari M, Isse K. Tardive seizure and antibiotics: case reports and review of the literature. *J ECT* 2008; 24 (4): 275–6.
33. Darwish T. Ciprofloxacin-induced seizures in a healthy patient. *N Z Med J* 2008; 121 (1277): 104–5.
34. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 2003; 45 (3): 304–14.
35. Calandra G, Lydick E, Carrigan J et al. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1988; 84 (5): 911–8.
36. Tack KJ, Smith JA. The safety profile of ofloxacin. *Am J Med* 1989; 87 (6C): 78S–81S.
37. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob. Agents Chemother* 1994; 38 (3): 547–57.
38. Huang YT, Chen LA, Cheng SJ. Metronidazole-induced Encephalopathy: Case Report and Review Literature. *Acta Neurol Taiwan* 2012; 21 (2): 74–8.
39. Регистр лекарственных средств России, 2000. [Registr lekarstvennykh sredstv Rossii, 2000 (in Russian).]
40. Choi EJ, Kang JK, Lee SA et al. New-onset seizures after liver transplantation: clinical implications and prognosis in survivors. *Eur Neurol* 2004; 52 (4): 230–6.
41. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol* 1996; 24 (1): 38–47.
42. Calvet MC, Gresser I. Interferon enhances the excitability of cultured neurons. *Nature* 1979; 278 (5704): 558–60.
43. Pavlovsky L, Seiffert E, Heinemann U et al. Persistent BBB disruption may underlie alpha interferon-induced seizures. *J Neurol* 2005; 252 (1): 42–6.
44. Williams SA, Makker SP, Grupe WE. Seizures: a significant side effect of chlorambucil therapy in children. *J Pediatr* 1978; 93 (3): 516–8.
45. Walder B, Tramèr MR, Seeck M. Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. *Neurology* 2002; 58 (9): 1327–32.
46. Nieminen K, Westerén-Punnonen S, Kokki H et al. Sevoflurane anaesthesia in children after induction of anaesthesia with midazolam and thiopental does not cause epileptiform EEG. *Br J Anaesth* 2002; 89 (6): 853–6.
47. Jääskeläinen SK, Kaisti K, Suni L et al. Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia. *Neurology* 2003; 61 (8): 1073–8.
48. Boison D. Methylxanthines, seizures, and excitotoxicity. In: J.E. Barrett, ed. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Switzerland: Springer, 2011.
49. Odajima Y, Nakano H, Kato T, Okada K. Clinical review of patients with seizures that developed during theophylline administration – (III) Safety of theophylline examined in patients who had sequelae or died. *Aerugi* 2008; 57 (5): 536–42.
50. Klein KM, Shiratori K, Knake S et al. Status epilepticus and seizures induced by iopamidol myelography. *Seizure* 2004; 13 (3): 196–9.
51. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia* 2006; 47 (7): 1094–120.
52. Johannessen Landmark C, Henning O, Johannessen SI. Proconvulsant effects of antidepressants – What is the current evidence? *Epilepsy Behavior* 2016; 61: 287–91.
53. Barry JD, Wills BK. Neurotoxic emergencies. *Neurologic Clinics* 2011; 29 (3): 539–63.
54. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs* 2015; 29 (2): 101–11.
55. Nakashima T, Tanaka T, Koido K et al. Comparison of valproate and levetiracetam for the prevention of busulfan-induced seizures in hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2019; 109 (6): 694–9.
56. Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR et al. The third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity: executive summary 2017. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43 (2): 113–23.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Татьяна Максимовна – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1499-247X

Акимова Елизавета Сергеевна – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9261-009X

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Tatiana M. Ostroumova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1499-247X

Elizaveta S. Akimova – Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-9261-009X

Aleksei I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020