

VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Vaistų ir psichoaktyvių medžiagų sukeltų traukulių mechanizmai: literatūros apžvalga ir atvejų nagrinėjimas

Mechanisms of Drug-Induced Seizures: Literature Review and Case Studies

Kęstutis Meščeriakovas VI kursas, 7 gr.

KLINIKINĖS MEDICINOS INSTITUTAS

NEUROLOGIJOS IR NEUROCHIRURGIJOS KLINIKA

Darbo vadovas Asist. dr. Arminas Jasionis

Klinikos vadovas Prof. dr. Dalius Jatužis

2022

kestutis.mesceriakovas@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	2
2. SUMMARY.....	2
3. RAKTAŽODŽIAI.....	4
4. KEYWORDS.....	4
5. SANTRUMPOS.....	4
6. ĮVADAS.....	5
7. KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAS.....	6
8. APTARIMAS.....	11
9. IŠVADOS.....	23
10. REKOMENDACIJOS.....	23
11. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	24

1. SANTRAUKA

Autorius: Kęstutis Meščeriakovas

Darbo pavadinimas: Vaistų ir psichoaktyvių medžiagų sukeltų traukulių mechanizmai: literatūros apžvalga ir atvejų nagrinėjimas

Problema: Traukulių priepuoliai yra nepageidaujama reakcija į vaistus. Šią reakciją gali sukelti labai platus spektras vaistų, įgimtos bei įgytos organinės patologijos, kurios daro įtaką vaistų metabolizmui kūne. Kliniškai atpažinti vaistų sukeltus traukulius nuo kitų etiologijų yra sudėtinga dėl panašios klinikinės prezentacijos ir specialistų žinių stokos.

Tikslas ir uždaviniai: išanalizuoti vaistų ir psichoaktyvių medžiagų sukeltų traukulių dažnį, rizikos faktorius ir mechanizmus konkrečių atvejų ir literatūros kontekste.

Rezultatai: Vaistų ir psichoaktyvių medžiagų provokuotų traukulių priepuolių dažnis svyruoja nuo 0,1% iki 23,5% priklausomai nuo skiriamo vaisto, skyrimo dozės ir metodikos, paciento gretutinių patologijų ir rizikos faktorių. Traukulių priepuolių mechanizmų yra keletas: GABA ir glutamato neurotransporterių pusiausvyros sutrikimas bei GABA inhibicinio poveikio slopinimas, vaisto tiesioginis toksinis poveikis į smegenų audinius, elektrolitų disbalansas, genetinė predispozicija ir vaisto metabolizme dalyvaujančių genų polimorfizmas, vaisto ar psichoaktyvios medžiagos nutraukimas ir su tuo susijusios abstinencijos būklės. Mūsų pateikiamuose atvejuose galima matyti vaistų ir psichoaktyvių medžiagų traukulių provokacinį ir skatinantį poveikį.

Išvados ir rekomendacijos: Vaistų ir psichoaktyvių medžiagų sukelti traukuliai yra santykinai reta nepageidaujama reakcija į vaistą, kylanti dėl daugybės rizikos faktorių. Kliniškai atpažinti vaistų ar psichoaktyvių medžiagų sukeltus traukulius yra sudėtinga ir reikalauja išsamios paciento anamnezės surinkimo. Vaistai ir psichoaktyvios medžiagos gali veikti kaip traukulius provokuojantis ir skatinantis faktorius. Dažniausias traukulių mechanizmas susijęs su vaisto poveikiu į organizmo GABA ir glutamato sistemos pusiausvyrą. Praktiniame neurologo darbe, susidūrus su neaiškios kilmės traukuliais, reikėtų pagalvoti apie galimą vaistų poveikį į traukulių slenkstį bei gebejamą iššaukti traukulių priepuolį. Peržvelgti su vaistais susijusių traukulių rizikos faktorius ir, jeigu reikia, pasikonsultuoti su klinikiiniu farmakologu dėl galimos vaistų sąveikos ar organinės patologijos poveikio į vaistų farmakokinetiką.

2. SUMMARY

Author: Kęstutis Meščeriakovas

Title: Mechanisms of Drug-Induced Seizures: Literature Review and Case Studies
Relevance: Seizures are an adverse reaction to a drug. It is caused by a wide variety of inborn as well as acquired abnormalities that alter the metabolism of drugs in the body. Recognizing a drug-induced seizure in a clinical environment is difficult due to the similarity to other causes of seizures and the sparse knowledge held about drug induced seizures in particular.

Aim: To analyze the frequency, risk factors and mechanisms of drug induced seizures in the context of our clinical cases and scientific literature.

Results: The frequency of drug induced seizures ranges from 0,1% to 23,5% depending on the drug, the dose administered, the way it was administered and the patients general health and other risk factors. There are several drug-induced seizure mechanisms: the disruption of the GABA-glutamate neurotransmitter balance and the inhibition of GABA's inhibitory response, direct drug toxicity to brain tissue, electrolyte imbalance, genetic predisposition and gene polymorphism, in addition to drug cessation and related acute abstinence syndromes. From the case reports reviewed in this article it is evident that drugs can provoke or stimulate seizure activity.

Conclusions and recommendations: Seizures are a rare adverse reaction to a drug the risk of which stems from various factors. It is difficult to identify drug-induced seizures in the clinical setting and a thorough assessment of the patient's prior medical history is necessary for differential diagnosis. Drugs can act both as a provoking and stimulating agent for seizures. The most common mechanism by which drugs induce seizures is the disruption of the GABA-glutamate neurotransmitter balance. When presented with a patient experiencing seizures, a neurologist should not discount the possibility of drug-induced seizures and take time to analyze the possible risk factors and, if needed, consult with a clinical pharmacologist to discuss possible drug interactions and the effects of organic pathologies on the metabolism of medications.

3. RAKTAŽODŽIAI

Vaistų sukelti traukuliai, nepageidaujama reakcija, mechanizmai, rizikos faktoriai

4. KEYWORDS

Drug-induced seizures, adverse reaction, mechanisms, risk factors

5. SANTRUMPOS

SSRI – selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

SNRI – serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai

TCA - tricikliai antidepresantai

GABA - gama-amino sviesto rūgštis

NMDA - N-metil-D-aspartatas

BZD - benzodiazepinai

GMP - greitoji medicinos pagalba

BKT - bendras kraujo tyrimas

KT – kompiuterinė tomografija

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

EEG – elektroencefalografija

EKG – elektrokardiograma

PV – prieširdžių virpėjimas

PP – prieširdžių plazdėjimas

NRV – nepageidaujama reakcija į vaistą

6. ĮVADAS

Epilepsiniai priepuoliai – staigūs, nevalingi, laikini pakitimai, apimantys jutimų, sąmonės, judesių, suvokimo, emocijų ir autonominės nervų sistemos pokyčius, sukelti nenormalių smegenų žievės elektrinių iškrūvių. Neepilepsiniai priepuoliai – tai įvykiai panašūs į epilepsinius priepuolius, tačiau kylantys dėl kitokių priežasčių. Traukuliai - nekontroliuojami, nevalingi ir pasikartojantys raumenų susitraukimai. Jų metu gali būti įvairaus laipsnio sąmonės sutrikimo būsenų. Nuo 8 ir 10% žmonių patirs bent vieną traukulių priepuolį per savo gyvenimą. Priepuoliai yra skirstomi į neprovokuotus ir provokuotus, kurie sudaro apie 25% pirmą kartą pasireiškusių traukulių. Provokatoriai gali būti infekcija, trauma, onkologiniai procesai, elektrolitų disbalansas, vaistai ir t.t.. Modernioje klinikinėje praktikoje vaistų provokuoti traukuliai tampa svarbia tema dėl didėjančios skiriamų vaistų įvairovės ir masto, polifarmacijos, vyresnio pacientų amžiaus ir augančios pacientų, turinčių keletą lėtinių ligų, skaičiaus. (1,2)

Traukulių priepuolius nulemia per smarkiai įjautrinti neuronai. Šį padidintą įjautrinimą gali lemti padidėję įjautrinamieji neuronų sinapsiniai signalai, šių signalų slopinamųjų mechanizmų inhibicija ar trūkumas, taip pat sinapsės viduje ir išorėje esančių jonų koncentracijos ir pusiausvyros pokyčiai. Kai visų šių veiksnių suma pradeda skatinti membraninę depoliarizaciją, mažėja traukulių slenkstis ir pasireiškia traukuliai. (3) Traukulių slenkstis yra apibrėžiamas kaip mažiausias krūvis, kuris reikalingas sukelti 25s EEG traukulių vaizdą. Kliniškai stebimas nuo 3 iki 5 kartų traukulių slenkščio skirtumas tarp skirtingų pacientų. (4) Imlumas traukuliams yra lemiamas kelių faktorių derinio: per didelis glutamato jonotropinių ar metabotropinių receptorių jaudinamasis aktyvumas, per mažas GABA medijuojamų neuromediatorių slopinimas ir (arba) sutrikusi glutamato bei GABA reabsorbcija per astroцитus dėl nuregeliuotų (angl. down regulated) glutamato transporterių per GLT-1 arba GLAST, arba GABA transporterių GAT1 ir GAT3. (5)

Kuo organizmo funkcija slopinti ir reabsorbuoti glutamatą labiau sutrikusi arba kuo didesnė perteklinė jaudinamųjų neurotransmiterių sanakaupa, tuo traukulių slenkstis yra žemesnis.(3) Anksčiau minėtų jaudinamųjų ir slopinamųjų neuromediatorių pusiausvyrą, ir to pasekoje

traukulių slenkstį, gali paveikti medikamentai. Šio darbo tikslas buvo išanalizuoti vaistų ir psichoaktyvių medžiagų sukeltų traukulių dažnį, rizikos faktorius ir mechanizmus konkrečių atvejų ir literatūros kontekste.

Pateikiame 3 pacientų, patyrusių traukulius atvejų aprašymus bei tikėtinus šiuos priepuolius sukėlusius veiksnius.

7. ATVEJŲ APRAŠYMAS

I Atvejis

Ligos eiga, klinika ir diagnostika

34 m. pacientė GMP automobiliu atvežta į priėmimo skyrių dėl įvykusio traukulių priepuolio, mieguistumo, pojūčio lyg būtų „tranze“, sutrikusios atminties („nepamena kur buvo, su kuo buvo“). Vakare pacientė pavalgė, išsiplovė lėkštę ir po to nieko neprisimena. Vėliau atsibudo savo kambaryje, kai buvo iškviesta GMP. Atvykus į ligoninę pacientė buvo pasimetusi, susijaudinusi, dezorientuota, kritiškai nevertino situacijos. Dėl įvykio buvo apklausta pacientės mama ir sesuo. Pasak artimųjų, tą dieną pacientei vėlėsi kalba, ji buvo keistesnė, lyg sulėtinta. 18:40 artimieji išgirdo trinktelėjimą, sesuo nuėjo į vonią ir pamatė pacientę be sąmonės, drebančia visu kūnu lyg būtų viso kūno traukuliai.

Atlikti laboratoriniai tyrimai: BKT, SARS-CoV-2, biocheminiai kraujo tyrimai. Aptikta padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas – 530 U/L, 100 proc. sudarant raumenų frakcijai. Kiti laboratorinių tyrimų rezultatai buvo nežymiai pakitę arba normalūs. Priėmimo skyriuje pacientei atlikta skubi galvos KT - aptikti abipus subkortikaliai smulkūs, galimai demielinizacinės kilmės, hipodensiniai židiniai. Dėl patikslinimo rekomenduota atlikti galvos MRT planine tvarka. Pacientė hospitalizuota į nervų ligų skyrių tolimesniam ištyrimui ir gydymui po įvykusio traukulių priepuolio.

Tikslinant pacientės ankstesnius sveikatos sutrikimus. Paaiškėjo, jog pacientė anksčiau sirgusi bulimija/anoreksija, depresija, anksčiau skirti benzodiazepinai, amitriptilinas. Dabartinį vaistų vartojimą pacientė neigė, tačiau ESPBI sistemoje rasti įrašai apie konsultacijas skirtingose klinikose dėl BZD išrašymo. Pasiteiravus pacientės artimųjų šiuo klausimu sesuo ir mama atžymi, jog rastos namuose tuščios amitriptilino ir kvetiapino pakuotės. Amitriptilino receptas seniai pasibaigęs, o kvetiapino receptas niekada nebuvo išrašytas. Sesers teigimu, pacientė

vaistus galėjusi įsigyti turguje. Paskirta psichiatro konsultacija dėl galimo piktnaudžiavimo vaistais ir psichoaktyviomis medžiagomis, dėl indikacijų tęsti gydymą psichiatrinio profilio stacionare. Psichiatro konsultacijos metu iššiaiškinta, jog pacientė anksčiau piktnaudžiavo įvairiais raminamaisiais/migdomaisiais vaistais, „mažais kiekiais vaistų nemoka gerti“, nuo vaistų „nulipa sunkiai“ ir dabartinis piktnaudžiavimas vaistais trunka apie metus. Pacientė patvirtino, jog vaistus pirkdavo turguje.

Pacientei atliktas galvos MRT. Rasti abipus para - supraventrikuliariai radialiai išsidėstantys demielinizuojantys židiniai, be DWI difuzijos restrikcijos bei k/m kaupimo požymių. Pacientei atliktas sukeltųjų potencialų tyrimas, kuris neparodė pataloginių pokyčių ir EEG, kurios metu registruotas simetriškas, silpnai moduluotas, vidutinės amplitudės nereguliarus alfa - beta dažnio aktyvumas, pataloginės lėtos bangos kairėje frontotemporalinėje srityje ir dešinėje temporoparietookcipitalinėje srityje.

Diferencinė diagnostika

Remiantis pacientės bei artimųjų anamneze, klinika, laboratoriniais, instrumentiniais ir vaizdiniais tyrimais galime teigti, jog traukulių priepuolis yra epilepsinis, provokuotas, nes pacientė tikėtina perdozavo medikamentų ir motorinis generalizuotas, nes pacientė prarado sąmonę, nukrito ir buvo stebimas raumenų trūkčiojimas/drebėjimas. Duomenų už smegenų išemiją ar traumą nėra, nes galvos KT ir MRT neparodė galvos smegenų išeminės zonos ar kraujosruvos, ant pacientės galvos nerasta žaizdų ar sumušimų. Metabolinis sutrikimas, pavyzdžiui elektrolitų disbalansas, inkstų ar kepenų pažeidimai ar infekcinis procesas negalėjo būti traukulių priežastimi, nes pacientės laboratoriniuose tyrimuose nestebėta reikšmingo elektrolitų disbalanso, padidėjusių kepenų fermentų, kreatinino ar uždegiminių rodiklių, taip pat pacientė nekarščiavo.

Remiantis papildoma pacientės ir artimųjų anamneze bei psichiatro konsultacija labiausiai tikėtina sąmonės netekimo ir traukulių priepuolio priežastis – vaistų sukelta nepageidaujama reakcija. Informacija, palaikanti šią diagnozę yra piktnaudžiavimas ir tikėtinas perdozavimas vaistais bei kitų galimų priežasčių atmetimas.

Patologinius EEG radinius ir traukulių priepuolį galėjo provokuoti MRT metu stebėti smegenų demielinizacijos židiniai, kurie atitinka išsėtinės sklerozės uždegiminių židinių vaizdą.

Gydymas, išėitis ir rekomendacijos

Pacientei skyriuje paskirta infuzinė terapija su elektrolitais, vaistai nuo epilepsijos nepaskirti, nes neužteko duomenų patvirtinti epilepsijos diagnozę – traukulių priepuolis buvo provokuotas.

Būklei pagerėjus pacientė tolimesniam gydymui nukreipta pas priklausomybių ligų psichiatrą, uždrausta 6 mėnesius vairuoti ir rekomenduota neurologo konsultacija, reikalinga dėl įtariamos išsėtinės sklerozės.

II Atvejis

Ligos eiga, klinika ir diagnostika

59 m. pacientas konsultuotas ambulatoriškai dėl pasikartojančių galvos skausmo epizodų, buvusių sąmonės netekimo epizodų. Pacientas prieš 1 mėn., dienos metu, pajautė lemputes akyse, mirksėjimą, tada po trumpo savijautos pagerėjimo pradėjo skaudėti kairę akį, visą galvą. Dėl skausmo ir nerimo išgėrė 3 tab. alprazolamo 1 mg ir 4 tab. tramadolio 100 mg. Po vaistų išgėrimo visą dieną jautėsi apsinuodijęs, juto šleikštulį. Tą dieną pacientas turėjo skaityti nuotolinę paskaitą, bet pradėjęs dėstyti staiga neteko sąmonės. Po įvykio nuvyko į Vilniaus Universiteto Santaros klinikų priėmimo skyrių, buvo konsultuotas neurologo, vėliau toksikologo. Pasidomėjęs ankstesnių ligų istorija paaiškėjo, jog pacientas turėjęs alkoholio, opioidų, raminamųjų ir migdomųjų vaistų abstinencijos būklės, priklausomybės sindromus, ūmines intoksikacijas ir žalingą vartojimą, taip pat jam nustatytas PV (lėtinis/persistuojantis) ir PP, taip pat pacientui periodiškai pasireiškia migrenos priepuoliai. Toksikologas paskyrė detoksikaciją ir alprazolamą pakeitė į diazepamą 5mg 3k/d.

Paskutinio apsilankymo metu atliktas bendras kraujo tyrimas, kuris neparodė patologiinių pokyčių. Iš instrumentinių tyrimų atlikta EEG ir nustatytas nežymiai padidėjęs bioelektrinis žievės jaudrumas. Patologinio ar tipiško epilepsiforminio aktyvumo neregistruota. Taip pat užrašyta elektrokardiograma kurios metu registruota neritmiška širdies veikla – prieširdinės ekstrasistolės.

Diferencinė diagnostika

Remiantis paciento anamneze, klinika, laboratoriniais, instrumentiniais ir vaizdiniais tyrimais galime teigti, jog sąmonės netekimo epizodas yra provokuotas, nes pacientas vartojo tramadolį ir alprazolamą didelėmis dozėmis (400mg ir 3mg) bei dėl to jautė šleikštulį. Priepuolio tipo negalima nustatyti, nes paciento sąmonės praradimo niekas nematė, o pats pacientas atvyko konsultuotis ambulatoriškai. Duomenų už smegenų išemiją ar traumą nėra, nes pacientui nepasireiškė židiniai neurologiniai simptomai. Sąmonės praradimo priežastimi metabolinis sutrikimas kaip elektrolitų disbalansas, inkstų ar kepenų pažeidimas ar infekcinis procesas negalėjo būti, nes paciento laboratoriniai tyrimai neparodė reikšmingo elektrolitų disbalanso, padidėjusių kepenų fermentų, kreatinino ar uždegiminių rodiklių bei karščiavimo. Kadangi atlikus EKG nustatyta neritmiška širdies veikla, pacientui anksčiau diagnozuotas lėtinis PV, o pacientas jautė šleikštulį ir svaigimo jausmą, tai galėjo nulemti kardiogeninės kilmės sinkopę. Priežastimi taip pat galėjo būti vazovagalinė sinkopė dėl streso ar skausmo. Ūmi intoksikacija tramadolu, taip pat galėjo sąlygoti traukulius - aukščiau paminėti apsinuodijimo ir šleikštulio pojūčiai yra opioidų intoksikacijos nepageidaujami poveikiai. Taip pat negalima nei patvirtinti, nei paneigti traukulių pasireiškimo įvykio metu. Apibendrinant, galima teigti, jog sąmonės netekimo epizodas buvo provokuotas, tačiau su turima informacija negalima nustatyti tikslios etiologijos.

Gydymas, išėitis ir rekomendacijos

Įtariant galimai provokuotus traukulius gydymas prieštraukuliniais vaistais neskirtas. Rekomenduota tęsti toksikologo paskirtą gydymą, paskirta kardiologo konsultacija dėl neritmiškos širdies veiklos, pakartotinė neurologo konsultacija po 6 mėn. dėl galimybės vairuoti, pasireiškus migrenos priepuoliui rekomenduota skausmą slopinti ne tramadolu, o sumatriptanu 100mg siekiant išvengti pakartotinės provokacijos.

III Atvejis

Ligos eiga, klinika ir diagnostika

19 m. pacientė ambulatoriškai konsultuota dėl pirmą kartą gyvenime įvykusio sąmonės netekimo ir traukulių priepuolio. Pacientė prieš kelias dienas darbe staiga prarado sąmonę, pradėjo kristi ir buvo pagauta bendradarbių. Po kelių akimirų buvo pastebėti viso kūno traukuliai. Atsibudus

pacientė kurį laiką išliko dezorientuota. Pacientės pasiteiravus ar anksčiau yra patyrusi kitokių trumpalaikių priepuolių, nurodė, jog rytais būna trumpi epizodai, kada nefiksuoja aplinkos, neatsimena kas vyko. Šie trumpi epizodai pasireiškia kelis kartus per mėnesį. Pacientė taip pat pasakė, jog prieš pirmąjį traukulių priepuolį buvo užgulusi nosis. Dėl to vartojo „Actifed“ tabletes, iš viso 3. Pacientei atliktas bendras kraujo tyrimas ir galvos KT – abu tyrimai be patologinių radinių. Atlikus EEG tyrimą nustatytas abipusis sinchroninis epilepsiforminis aktyvumas.

Diferencinė diagnostika

Remiantis pacientės bei artimųjų anamneze, klinika, laboratoriniais, instrumentiniais ir vaizdiniais tyrimais galime teigti, jog traukulių priepuolis yra epilepsinis, nes aptiktas abipusis sinchroninis epilepsiforminis aktyvumas atlikus EEG tyrimą, pacientė apibūdina periodiškai pasireiškiančius rytinius priepuolius, kurių metu nefiksuoja aplinkos ir neatsimena kas vyko. Tokie priepuoliai gali būti kategorizuojami kaip tipiniai absansai. Tikėtina, jog traukulių priepuolis provokuotas, nes įvyko 2 stimuliantų (pseudoefedrino ir kofeino) vartojimo fone, motorinis generalizuotas, nes pacientė prarado sąmonę, nukrito ir buvo stebimi traukuliai. Duomenų už smegenų išemiją nėra, atlikus galvos KT neaptikta patologinių pokyčių. Traukulių priežastimi metabolinis sutrikimas kaip elektrolitų disbalansas, inkstų ar kepenų pažeidimas ar infekcinis procesas negalėjo būti, nes pacientės laboratoriniai tyrimai neparodė reikšmingo elektrolitų disbalanso, padidėjusių kepenų fermentų, kreatinino ar uždegiminių rodiklių bei karščiavimo. Kadangi pacientei yra pasireiškė daugiau nei 2 neprovokuoti rytiniai priepuoliai, tarp kurių yra daugiau nei 24 val., galima teigti, jog paciente serga epilepsija ir turi įgimtą imlumą traukuliams, o jos traukulių slenkstis yra žemesnis. Taip pat žinant, jog pacientė prieš pirmąjį traukulių priepuolį vartojo 2 stimuliantus, kurie kartu gali paveikti traukulių slenkstį, galima teigti, kad pasireiškė medikamentų paskatintas epilepsinis generalizuotas traukulių priepuolis.

Gydymas, išėitis ir rekomendacijos

Pacientei diagnozuota juvenilinė absansų epilepsija ir paskirtas medikamentinis gydymas lamotriginu 50mg 2 k/d. Pacientei rekomenduota vengti stipriau stimuliuojančių medžiagų vartojimo, vengti įtampos, nemigos ir blyksinčios šviesos. Dėl traukulių priepuolio paciente kurį laiką negalės vairuoti. Sutarta pakartotinai kreiptis į neurologą po 2 mėn.

8. APTARIMAS

Jaudinamieji neuromediatoriai

Žmogaus smegenyse glutamatas yra pagrindinis jaudinamasis neuromediatorius. Jis atlieka svarbią rolę atliekant daugelį procesų kūne. Glutamatas medijuoja savo jaudinamąjį poveikį per metabotropinių ir jonotropinių receptorių poklases. Metabotropiniams receptoriams priklauso mGluR I,II ir III receptoriai. Už greitą posinapsinį jaudinamąjį ryšį yra atsakingi jonotropiniai glutamato AMPA receptoriai, o už lėtą ryšio perdavimą atsakingi NMDA receptoriai. NMDA medijuojami receptoriai yra esminiai dėl sisteminės informacijos apdorojimo. Glutamatas taip pat gali saveikauti su jonotropiniais kainato receptoriais. Šių receptorių signalų perdavimo mechanizmai ne tiek aiškūs, tačiau manoma, kad poveikis susijęs su presinapsinių ir posinapsinių jaudinamųjų signalų moduliacija. Per aptartus receptorius glutamatas stimuliuoja presinapsinius ir posinapsinius procesus, kurie atsakingi už neuronų aktyvumą organizme. Glutamatas vėliau yra reabsorbuojamas per astrocitų glutamato transporterius GLT-1 bei GLAST. Esant lėtiniam glutamato pertekliui šių transporterių jautrumas sumažėja ir yra pažeidžiamos nervinės ląstelės.

Slopinamieji neuromediatoriai

Pagrindinis inhibuojantis neuromediatorius yra GABA, jis saveikauja su 2 receptoriais potipiais: GABA_A, kurie randami postsinapsinėse membranose bei GABA_B, kurie randami presinapsinėse membranose. Šie receptoriai moduliuoja sinaptinį mediatorių išskyrimą. GABA_A receptoriai yra pralaidūs Cl⁻, jonų įtekėjimas hiperpolarizuoja membraną ir įvyksta inhibicinio potencialo funkcija. Iš vaistinių preparatų benzodiazepinai bei barbitūratai veikia inhibuodami GABA_A ir efektyviai slopina traukulių aktyvumą. GABA_B receptoriai funkcionuoja kaip antriniai slopikliai. Slopinimas vyksta kai stimuliuojami K⁺ kanalai, pasiekama K⁺ pusiausvyra neurone, sumažėja veikimo potencialų dažnis ir to pasekoje neuromediatorių išskyrimas. GABA vėliau yra reabsorbuojamas per astrocitų GABA transporterius GAT1 bei GAT3.

Dažniausiai traukulių slenkstį mažinančių vaistų grupės:

- Antibiotikai (Fluorchinolonai, Penicilinai, Cefalosporinai)
- Antidepresantai (SSRI, TCA)

- Neuroleptikai (Antipsichotikai)
- Anestetikai (Vietiniai ir bendrieji)
- Opioidiniai analgetikai (Tramadolis, Meperidinas)
- Imunosupresantai
- Narkotinės medžiagos (CNS stimulantai: Kokainas, Amfetaminas, MDMA)
- Vaistai nuo astmos (Teofilinas)
- Kiti (Pseudoefedrinai, Kofeinas)

Antibiotikai

Penicilinai – iš penicilinų grupės antibiotikų, galinčių sukelti traukulius, verta paminėti piperaciliną su tazobaktamu, peniciliną G ir oksaciliną. Dažniausiai (iki 5% atvejų) traukulių priepuolius sukelia penicilinas G ir oksacilinas.

Cefalosporinai – yra manoma, kad visų kartų cefalosporinai yra pajėgūs sukelti traukulių priepuolius esant rizikos veiksniams. Dažniausiai (iki 80% esant inkstų nepakankamumui) traukulius sukelia cefazolinas.

Karbapenemai – traukulius gali sukelti ertapenemas, meropenemas (iki 1%), doripenemas (iki 1,2%) ir imipenemas (iki 5%).

Fluorchinolonai – traukulius gali sukelti alatrofloksacinas, gatifloksacinas, levofloksacinas, moksifloksacinas, norfloksacinas ir ciprofloksacinas (1,4%). Tikslus pasireiškimo dažnis nėra žinomas.(6,7)

Antidepresantai

SSRI – esant ilgalaikiam vartojimui traukulių priepuolio riziką per 1 metų laikotarpį yra 0,14%, o per 5 metų laikotarpį 0,67%. Mažiausiai papildomų traukulių 1 metų laikotarpyje sukelia sertralinas, o per 5 metų laikotarpį mažiausiai jų sukelia escitalopramas. Didžiausia riziką turi fluoksetinas (0,2%).

TCA – traukulius gali sukelti dosuleptinas, lofepraminas, amitriptilinas ir imipraminas. Rizika per 1 metų laikotarpį yra 0,16%, o per 5 metų laikotarpį 0,81%. Didžiausia riziką sukelti traukulius turi amitriptilinas (0,17% praėjus 1 metams po paskyrimo ir 0,68% praėjus 5 metams po paskyrimo) ir imipraminas (0,1-0,6%).

Atipiniai antidepresantai – traukulius gali sukelti mirtazapinas, venflaksinas, bupropionas, duloksetinas ir trazodonas. Bendra rizika per 1 metų laikotarpį siekia 0,18%, o per 5 metų laikotarpį 0,82%. Didžiausia rizika sukelti traukulius pasižymi trazodonas (0,26% praėjus 1 metams po paskyrimo ir 1,88% praėjus 5 metams po paskyrimo).

Gydymas kombinuojant atipinius antidepresantus ar TCA su SSRI preparatais lemia didesnę traukulių dažnį nei vartojant bet kurią šių klasių atstovą atskirai. Tikimybė pasireikšti traukulių priepuoliui, siekia iki 0,55% per 1 metų laikotarpį ir 0,92% per 5 metų laikotarpį.

Nustatyta, jog ciklinių (triciklių, keturciklių) antidepresantų sukeliama traukuliai dažnai yra daugybiniai ir ilgos trukmės, dažniau susieti su medicininėmis komplikacijomis ir galima mirtimi.

Pradiniai klinikiniai tyrimai ir tyrimai po vaistų patekimo į rinką nustatė jog SSRI klasės vaistų sukeliama traukulių dažnis tiesiogiai priklauso nuo skiriamos dozės. (8,9)

Neuroleptikai

Pirmosios kartos antipsichotikai – traukulius gali sukelti haloperidolis (<1%) ir chlorpromazinas (0,5% - 9%). Haloperidolis yra laikomas mažos rizikos, o chlorpromazinas labai aukštos rizikos vaistu. Pastarojo skyrimas didelėmis dozėmis tikimybė kilti traukuliams padidina dešimtimis kartų.

Antros kartos antipsichotikai – daugelis šios klasės vaistų yra santykinai saugūs ir retai sukelia traukulių priepuolius: aripiprazolis (0,1-0,3%), asenapinas (0,3%), olanzapinas (0,9%), kvetiapinas (0,5%), risperidonas (0,3%), ziprazidonas (0,4%). Labai didelė rizika provokuoti traukulių priepuolį yra siejama su klozapinu (3,5-5%).

Pradiniai klinikiniai tyrimai ir tyrimai po vaistų patekimo į rinką nustatė jog antipsichotikų provokuotų traukulių dažnis priklauso nuo dozės.(10)

Anestetikai

Vietiniai anestetikai – traukulių dažnis priklauso nuo anestezijos rūšies ir lokalizacijos: kaudalinė (6,9%), brachialinė (bendrai 2% - aksiliarinė 1,2%, interskaleninė 7,6% ir supraklavikinė 7,9%), epidurinė (0,1%). Skiriant epidurinę anesteziją rizika išprovokuoti traukulius turi bupivakainas, etidokainas, prokainas, tetrakainas (<=0,1%) ir lidokainas (<=0,3%).

Bendrieji anestetikai – traukulius gali išprovokuoti enfluranas, sevofluranas ir izofluranas.

Palyginus 2 regioninės anestezijos apklausos studijas su daugiau nei 20,000 pediatriinių pacientų, nustatyta, jog bendras vietinių anestetikų sukeltų traukulių dažnis siekia 0,01 – 0,05%.(11,12)

Opioidiniai analgetikai

Iš opioidinių analgetikų traukulius išprovokuoti gali meperidinas (2,1%) ir tramadolis (0,15-0,86%).

Didžiausia traukulių rizika siejama su tramadoliu, dėl jo išskirtinės farmakologijos. Traukulių rizika yra didesnė, kai tramadolis yra kombinuojamas su serotonerginiais citochromų P-450 ir 2D6 inhibitoriais. Nuo 50 iki 75% visų traukulių dėl tramadolio vartojimo yra susiję su citochromo P-450 ir 2D6 inhibitorių arba antidepresantų gretutiniu skyrimu. Šie inhibitoriai patys iš savęs mažina traukulių slenkstį.

Pacientai, kuriems buvo skiriami tricikliniai antidepresantai arba SSRI klases antidepresantai kartu su tramadoliu, turėjo nuo 5 iki 9,4 karto didesnę tikimybę patirti traukulių epizodą. (13–15)

Imunosupresantai

Nustatyta, jog pagrindinis traukulių etiologinis faktorius po transplantacijų yra imunosupresantų toksinis poveikis. Iš šios grupės vaistų traukulius gali sukelti takrolimas (5-11%), chlorambucilas (7,6%) ir ciklosporinas (0,5-3,9%).(6,16,17)

Vaistai nuo astmos

Iš traukulių slenkstį veikiančių vaistų nuo astmos verta paminėti teofiliną. Teofilino protraukulinis poveikis yra susietas su vaisto koncentracija – pasiekus tarp 25 µg/mL ir 40 µg/mL vaisto koncentraciją kraujyje rizika traukulių priepuoliui yra 2,8%, o koncentracijai kylant virš 40 µg/mL dažnis pakyla iki 23,5%.

Narkotinės medžiagos

Rizika asmenims, vartojantiems kokainą, patirti traukulių priepuolį yra tarp 0,9 ir 10,4%.

Vartojant amfetamino druskas pagal terapines indikacijas nėra nustatytos padidintos traukulių rizikos. Traukulius gali provokuoti metamfetaminas bei MDMA, tačiau tikslių duomenų apie dažnį nėra. (18)

Vaistų išprovokuotų traukulių patogenezė/mechanizmas

Antidepressantai

Tricikliai antidepressantai gali veikti kaip traukulius slopinantys ir traukulius provokuojantys vaistai, jie pasižymi bifaziniu poveikiu. Vaisto poveikis priklausys nuo skiriamos dozės – mažos vaisto dozės turi prieštraukulinį poveikį, o didesnės dozės veikia traukulius skatinančiai. (6)

Nors SSRI klasės vaistai yra vadinami selektyviais, jie turi poveikį į kitas neurontransmiterių sistemas (GABA antagonizmas, histamino, adenozino, cholinerginė ir glutaminerginė stimuliacija), kurios, ypač perdozavimo metu, gali sumažinti traukulių slenkstį ir sukelti traukulių priepuolį. (19)

Neuroleptikai

Klozapino poveikis į traukulių slenkstį yra susijęs su kepenų P450 citochrominiais fermentais. Patvirtintas ryšys tarp CYP1A2 ekspresijos ir traukulių rizikos - didelis fermento CYP1A2*1F/*1F aktyvumas ir didesnis kopijų skaičius lemia padidintą riziką. Šie fermentų pokyčiai gali lemti vaisto metabolizmo ir koncentracijos pokyčius, kurie didina traukulių priepuolio riziką. (10) Klozapino anticholinerginis poveikis bei mažesnis afinitetas dryžuotojo kūno dopaminerginiams receptoriams lemia ekstrapiramidinį poveikį ir riziką pacientams išprovokuoti traukulių priepuolius. (6)

Opioidiniai analgetikai

Už meperidino gebėjimą sukelti traukulius yra atsakingas jo metabolitas normeperidinas. Normos atveju meperidinas yra metabolizuojamas kepenyse į meperidininę rūgštį ir normeperidina, kuris vėliau šalinamas per inkstus su šlapimu. Normeperidinas turi ženkliai mažesnę analgezinį poveikį nei meperidinas, tačiau jis turi daug didesnę pajėgumą sumažinti traukulių slenkstį ir sukelti traukulių priepuolį. Kadangi opioidiniai analgetikai dažniausiai skiriami ne vienkartinai, dažnai viršijant dozę, kurią inkstai sugeba pašalinti iš organizmo, todėl susidarę metabolitai pradeda kauptis. Kai yra vienas ar keli rizikos faktoriai: didelės dozės, ilga skyrimo trukmė, paciento valdomas analgetiko skyrimas arba inkstų nepakankamumas, tai atsiranda pavojus, kad susikaups didelė koncentracija metabolito ir to pasekoje įvyks traukulių

priepuolis. Normeperidino gebėjimas sukelti traukulius yra siejamas su GABA interneuronų disinhibicija ir dėl to sukeliama neuromediatorių slopinamosios gebos sumažėjimu. (14,20,21)

Tramadolio poveikis į traukulių slenkstį yra medijuojamas keletos junginių. Tramadolis yra 1:1 racematinis mišinys, sudarytas iš (+) ir (-) enantiomerų, kurie vėliau metabolizuojami per CYP P-450 fermentus (2D6, 3A4 ir 2B6) į O-desmetiltramadolį ir N-desmetiltramadolį. (+) enantiomeras veikia kaip silpnas analgetikas (μ -opioidinių receptorių agonistas) ir inhibuoja serotonino reabsorbciją, o (-) enantiomeras inhibuoja norepinefrino reabsorbciją. Pacientus galima skirstyti pagal jų P-450 fermento gebėjimą metabolizuoti tramadolį į minėtus junginius, į lėtai metabolizuojančius ir labai greitai metabolizuojančius. Problema iškyla kai pacientas yra lėtas metabolizatorius – skiriant standartines terapines tramadolio dozes pradeda kauptis (+) enantiomeras. Šis enantiomeras slopina serotonino reabsorbciją sinapsiniame plyšyje, dėl to susikaupia didelė serotonino koncentracija ir pasireiškia serotonerginis sindromas, galintis manifestuoti traukuliais. (15)

Anestetikai

Nėra nustatyta tikslaus ryšio tarp skirtingų anestetikų dozių ir rizikos sukelti traukulių priepuolį, tačiau didinant dozę bendra tendencija yra rizikos didėjimas. Verta paminėti, kad anestetikai yra naudojami slopinti traukulių epizodus klinikinėje praktikoje.(21)

Vietinių anestetikų traukulius skatinantį poveikį lemia didelės anestetiko koncentracijos smegenyse ir šios srities GABA valdomų kanalų slopinimas migdole. Esant šiam poveikiui įjautrinantys neuronai veikia be jokio grįžtamojo ryšio. To sąlygotas perteklinis neuronų dirginimas gali nulemti traukulių priepuolius.(12) Su vietiniais anestetikais kaip ir su antidepressantais yra stebimas bifazinis poveikis – skiriant lidokaino 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ir mažiau yra stebimas prieštraukulinis poveikis, o didinant koncentraciją virš 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ yra stebimas traukulius skatinantis poveikis. Toliau didinant dozę yra pasiekiamas slenkstis kada slopinami nervinį signalą inhibuojantys ir skatinantys kanalai. Tai lemia CNS slopinimą, sąmonės sutrikimą ir galiausiai komą.(22)

Inhaliuojamieji anestetikai tokie kaip sevofluranas stipriai slopina GABA inhibicinį poveikį, tačiau dažnai yra skiriami su barbitūratais (tiopentaliu) arba benzodiazepiniais (midazolamu) ir tai mažina tikimybę pasireikšti traukulių priepuoliui dėl gretutinio GABA agonizmo.(6)

Literatūroje nurodoma, jog dažniausiai inhaliuojamų anestetikų provokuoti traukuliai pasireiškia anestezijos pradžioje arba pabaigoje kai anestetiko koncentracija kūne maža. (21)

Manoma, kad anestetikai gali sukelti traukulius kuomet yra tam predisponuojantys rizikos veiksniai. Pavyzdžiui, lidokainas turi didesnę tikimybę sukelti traukulių epizodą kai pacientas yra senyvo amžiaus, turi širdies nepakankamumą, inkstų nepakankamumą, kepenų nepakankamumą ir kai yra farmakologinė saveika su kitais vaistais pvz. cimetidinu.(20)

Antibiotikai

Penicilinai

Penicilinai jungiasi prie GABA receptorių ir slopina GABA inhibuojantį poveikį. Atsiradus nervinius impulsus skatinantiems dirgikliams kyla trumpalaikiai neslopunami traukulių priepuoliai. Kadangi penicilinų klasės antibiotikai yra šalinami per inkstus, esant sutrikusiai inkstų funkcijai ir sutrikus antibiotikų šalinimui jie kaupiasi organizme ir stipriau slopina GABA inhibicinį poveikį. Tuo pačiu principu, jeigu per trumpą laiką yra skiriamos didelės penicilinų dozės, gali pasireikšti neurotoksinis poveikis CNS dėl slopinamųjų mediatorių trūkumo. (7)

Cefalosporinai

Didelės cefalosporinų koncentracijos sumažina traukulių slenkstį veikdami kaip konkurenciniai GABA_A receptorių antagonistai. Šis traukulius provokuojantis poveikis yra tiesiogiai susijęs su doze – kuo didesnė dozė tuo didesnė rizika. Esant inkstų nepakankamumui ir toksinių organinių rūgščių sankaupai, vyksta konkurencija su cefalosporiniais dėl egzotransporto iš smegenų skysčio į kraują. Didėjant cefalosporinų koncentracijai smegenyse pasireiškia GABA poveikio slopinimas ir to pasekoje gali pasireikšti traukuliai.(7,19)

Fluorchinolonai

Fluorchinolonai dėl savo struktūros jungiasi prie GABA receptorių smegenyse ir atlieka GABA inhibuojantį poveikį. Teigiama, kad fluorochinolonai yra NMDA agonistai ir stiprina elektrinius impulsus CNS. Šių vaistų toksiškumas priklauso nuo jų aromatinio žiedo struktūros. Nepakeisti piperazinai kaip ciprofloksacinai, norfloksacinai arba pirolidinai kaip tosufloksacinai dėl erdvinės struktūros geriau jungiasi su GABA sritimis ir turi stipresnį GABA inhibuojantį poveikį.(19,20)

Imunosupresantai

Ciklosporinas sukelia tiesioginius smegenų baltosios medžiagos struktūrinius pažeidimus, ko pasekoje gali pasireikšti pasikartojantys traukulių priepuoliai. (20) Takrolimo provokuoti traukuliai susiję su CsA ir FK506 genų CYP3A5 ir ABCB1 polimorfizmu. (17)

Bronchodilatatoriai

Manoma, kad teofilino traukulių slenkstį mažinantis mechanizmas susijęs su pertekline cGMP koncentracija ir adenozino A1 receptorių antagonizmu.(23,24)

Narkotinės medžiagos

Kokainas traukulių slenkstį veikia tokiu pačiu principu kaip kiti vietiniai anestetikai - slopina smegenyse GABA valdomų inhibuojančių kanalų elektrinį signalą. Yra nustatytas tiesioginis ryšys tarp traukulių pasireiškimo dažnio ir kokaino dozės. Kai kuriems pacientams kokainas traukulius gali sukelti vartojant mažas dozes ir šis poveikis nepriklauso nuo vartojimo formos (peroraliai, intraveniškai, intranazaliai, bukaliai ir pan.). Kai kurie traukulių epizodai kokaino vartotojams yra padarinys patirto infarkto arba intrakranijinės hemoragijos.(25)

Amfetaminas ir jo dariniai – yra pastebėta, jog amfetamino druskos nesukelia rizikos pasireikšti traukuliams jeigu yra vartojamos terapinėmis dozėmis (0,33 – 0,63 mg/kg). Yra duomenų, jog terapinės dozės gali veikti kaip apsauga nuo traukulių pasireiškimo. Rizika yra pastebėta asmenims, kurie piktnaudžiauja didelėmis amfetamino dozėmis, tačiau aiškus ryšys tarp dozės ir dažnio nėra nustatytas.(26)

MDMA gali sukelti hiponatremiją ir hipertermiją. Šiuos pokyčius nulemia MDMA skatinama perteklinė antidiurezinio hormono sekrecija. Padidėjus troškuliui ir geriant daug skysčių išsivysto skysčių perteklius. Dėl hipertermijos ir gausaus prakaitavimo atsiranda elektrolitų disbalansas. Skysčių pertekliaus ir elektrolitų disbalanso bei hipertermijos fone traukuliai gali pasireikšti kaip antrinis požymis.(18)

Verta atkreipti dėmesį, jog ir kokainas ir MDMA turi gebėjimą progresyviai mažinti traukulių slenkstį esant pakartotiniam šių medžiagų vartojimui. Šis procesas literatūroje yra vadinamas “kindling”.

Apibendrinant galima išskirti keletą vaistų sukeltų traukulių mechanizmų:

- Vaistų sukeltas laikinas GABA ir glutamato pusiausvyros sutrikimas per GABA inhibicinio poveikio slopinimą.
- Tiesioginis toksinis vaisto poveikis į smegenų audinius.
- Hipertermijos, hipotermijos, elektrolitų disbalanso ar kraujagyslių/kraujotakos pažeidimų lemti traukuliai.(20)
- Abstinencijos sindromas sukeltas ilgą laiką vartoto vaisto nutraukimo.

Vaistų išprovokuotų traukulių etiologija ir rizikos faktoriai

Bendri faktoriai, kurie gali didinti riziką pasireikšti traukuliams:

1. Susiję su infekcine liga (neurologiniai pažeidimai, suaktyvėjusios organizmo reakcijos, padidėjęs smegenų barjero pralaidumas).
2. Paciento individualus epileptogeniškumas.
3. Įgimti, paveldimi kepenų fermentų sistemų skirtumai.
4. Vaisto rūšis, dozė, skyrimo metodas (oraliai, bukaliai, ĮR, ĮV), vaisto titravimo greitis, vaisto savybės tokios kaip tirpumas riebaluose, molekulinis svoris, transporto rūšis.
5. Paciento bendra sveikatos būklė ir organų funkcinė būklė– kepenų ar inkstų nepakankamumas gali sutrikdyti vaistų metabolizmą ir metabolitų šalinimą iš organizmo.
6. Keletos vartojamų vaistų tarpusavio sąveika.(20)

Antidepresantai

Yra nustatytas aiškus ryšys tarp imipramino, amitriptilino, bupropiono dozės ir tikimybės išprovokuoti traukulių priepuolį. SSRI klasės vaistai inhibuoja CYP2D6 kepenų fermentus, tai gali sumažinti kitų vaistų kaip karbamazepino arba fenitoino šalinimo greitį iš organizmo bei lemia akumuliaciją. Įgimti šios fermentų sistemos skirtumai tarp pacientų (greiti ir lėti metabolizatoriai) gali daryti įtaką vaistų koncentracijoms plazmoje ir provokuoti traukulius. Kiti vaistai tokie kaip litis arba kelių antidepresantų skyrimas vienu metu gali sutrikdyti antidepresantų metabolizmą, padidinti koncentraciją plazmoje ir didinti traukulių riziką.

Klinikinėje praktikoje greitas skiriamos antidepresanto dozės didinimas yra rizikos faktorius pasireikšti traukuliams.(27)

Neuroleptikai

Traukulių rizikai turi įtakos CYP1A2*1F/*1F fermento kopijų skaičius. Tiriant pacientus, sergančius šizofrenija ir vartojančius tabaką buvo nustatyta, jog staigus rūkymo nutraukimas antipsichotikų vartojimo fone padidina riziką pasireikšti traukuliams. Tai paaiškinama per padidėjusį CYP1A2 aktyvumą, kuris lemia didesnę klozapino koncentraciją serume. Su klozapinu yra nustatytas aiškus ryšys tarp suminės dienos dozės ir traukulių rizikos. Dėl šios priežasties yra vengiama skirti daugiau nei 600 mg, tačiau apatinės ribos, nuo kada prasideda traukuliai, nėra nustatyta (yra atvejų kada pacientui pasireiškė traukulių priepuolis vartojant tik 300 mg, t.y., pacientas tiesiog turi įgimtą polinkį). Tikėtina, jog kiekvienam pacientui ši riba bus skirtinga. Traukulių riziką galima vertinti matuojant klozapino serumo koncentraciją. Yra nustatyta, jog koncentracijos virš 1000 ng/ml lemia didelę riziką.

Arterinė hipertenzija, amžius virš 40 metų esant EEG pokyčiams ir antipsichotikų vartojimas kartu su vaistais, kurie sumažina traukulių slenkstį, lemia didesnę traukulių riziką.(10)

Opioidiniai analgetikai

Didelės meperidino dozės ir tramadolio dozės virš 400mg yra susietos su didesne traukulių rizika. Šios rizikos tramadolį skiriant po 200-400mg nerasta. Didesnė rizika provokuoti traukulius susieta su CYP450 2D6, 3A4 ir 2B6 fermentų sistemų skirtumais tarp pacientų (greiti ir lėti metabolizatoriai) bei savarankiška vaisto skyrimo kontrole. Abu veiksniai gali nulemti didelę opioidinių analgetikų koncentraciją plazmoje. Kepenų ir inkstų sistemos pažeidimas gali sukelti tramadolio ir meperidino bei jų metabolitų akumuliaciją, to pasekoje padidėja traukulių rizika. Yra duomenų, jog kofeino ir tramadolio gretutinis vartojimas sumažina traukulių slenkstį ir padidina traukulių riziką.(13–15,28)

Anestetikai

Vyresnis amžius, organų sistemų sutrikimai tokie, kaip širdies nepakankamumas, šokas, inkstų ir kepenų nepakankamumas bei gretutinis cimetidino skyrimas yra susietas su didesne traukulių rizika, kai yra skiriami anestetikai.(20,21)

Antibiotikai

Penicilinų, cefalosporinų, karbapenemų ir fluorchinolonų grupės atstovams labai svarbus rizikos faktorius yra inkstų nepakankamumas. Kai inkstai yra pažeisti pastovi antibiotikų infuzija didina riziką pasiekti nesaugias antibiotiko plazmos koncentracijas. Dideliu dozių skyrimas sueklia tą pačią riziką. Kadangi antibiotikai yra skiriami bakterinių infekcijų fone, tokioms būklėms kaip sepsis, neuroinfekcija gydyti, tokie veiksniai, kaip organų nepakankamumas, sutrikęs vaistų metabolizmas, elektrolitų disbalansas, smegenų audinio infekcijos gali padidinti riziką traukuliams pasireikšti.

Karbapenemų ir fluorchinolonų skyrimas kartu su teofilinu arba valproine rūgštimi yra rizikos faktorius. Karbapenemai gali sumažinti valproinės rūgšties serumo koncentraciją arti 0 ir padidinti traukulių riziką pacientams su epilepsija dėl neefektyvaus prieštraukulinio gydymo. (19,20)

Vaistai nuo astmos

Gretutinės patologijos kaip encefalitas, smegenų kraujagyslių pažeidimai, alkoholio abstinencijos sindromas arba buvę traukulių epizodai anamnezėje gali lemti padidėjusia traukulių riziką skiriant ilgalaikę teofilino terapiją. Lyginant su kitais vaistais nėra pastebėto ryšio tarp teofilino koncentracijos serume ir polinkio išprovokuoti traukulius, t.y. pacientų, kuriems pasireiškia ir nepasireiškė traukuliai, teofilino koncentracijos kraujyje buvo beveik vienodos (atitinkamai 24.6 ~g/mL ir 25.6 ~g/mL). (26,29)

Narkotinės medžiagos

Yra manoma, kad anksčiau minėtas „kindling“ procesas yra nulemtas kokaino nulemto SNRI poveikio. Esant ilgalaikiam vartojimui traukulius gali iššaukti net labai mažos dozės. Taip pat yra nustatyta didesnė rizika pasireikšti traukuliams vaikams kurie serga ADHD bei epilepsija ir greta vartoja amfetaminą terapiniais tikslais. (18)

Kofeinas

Kofeino vartojimas pacientams, sergantiems epilepsija, didina riziką pasireikšti traukuliams, nes slopina antiepileptinių vaistų prieštraukulinį poveikį. Gretutinis vartojimas su pseudoefedrinu

mažina traukulių slenkstį ir didina riziką pasireikšti traukuliams, ypač pacientams sergantiems epilepsija. (30,31)

Vaistai kaip vienintelis kriterijus lemiantis traukulių priepuolį

- Vaistai, kurie tiesiogiai veikia nervinių impulsų slopinamųjų ir skatinančiųjų neuromediatorių pusiausvyrą, t.y., GABA ir glutamatą, tiesiogiai sukelia traukulių priepuolius dėl perteklinių nervinių impulsų.
- Pacientams su įgimtais fermentų skirtumais, kurie nulemia skirtingą apykaitą ir šalinimą, vaistai tiesiogiai sukelia traukulių priepuolius, nes nereikia papildomų išorinių faktorių apart pačio vaisto paskyrimo.
- Vaistai, kurie lemia mechaninį smegenų audinio ar kraujagyslių pažeidimą yra tiesiogiai sukeliantys traukulių priepuolius.
- Vaistai, kuriems yra būtinos gretutinės sąlygos, kurios nėra įgimtos, o yra įgytos, pvz., kaip inkstų ar kepenų nepakankamumas, vaistų sąveika, pakitęs smegenų barjero pralaidumas dėl infekcinio proceso ar esama neurologinė patologija, yra skatinantys traukulius, tačiau be minėtų faktorių patys iš savės traukulių neišprovokuoja.
- Yra aprašyti bent 6 atvejai, kada vartojant daug kofeino (≥ 480 mg arba plazmos koncentracijos virš 15mg/L) pirmą kartą pasireiškia traukulių priepuolis.(32,33)

Vaistai kaip epilepsijos etiologinė priežastis

Dauguma vaistų sukeltų traukulių priepuolių yra laikini, t.y., nutraukus vaisto vartojimą traukulių epizodai nebeprisikartoja. Tačiau vaistai ir psichoaktyvios medžiagos, kurios sukelia negrįžtamus smegenų pažeidimus dėl vaisto tiesioginio toksinio poveikio, hipertermijos, smegenų audinio ar kraujagyslių pažeidimo, gali lemti pasikartojančius traukulių priepuolius netgi nutraukus vartojimą. Iš vaistų ir psichoaktyvių medžiagų, sukeliančių negrįžtamus struktūrinius pokyčius, galima paminėti ciklosporiną, kokainą, MDMA. Vaistai, kurie veikia GABA ir glutamato pusiausvyrą organizme ir kuriuos reguliariai vartojant atsiranda tolerancija, gali sukelti pasikartojančius traukulių priepuolius nutraukus jų vartojimą dėl abstinencijos sindromo. Iš tokių medžiagų verta paminėti GABA agonistus kaip benzodiazepinai, barbitūratai, alkoholis, GHB, GBL, alkoholio surogatai. Abstinencijos sindromo nulemti traukuliai dažniausiai

pasireiškia per pirmąsias 48 valandas nuo vaisto nutraukimo. (20)

9. IŠVADOS

1. Vaistų ir psichoaktyvių medžiagų sukelti traukuliai yra nepageidaujama reakcija į vaistą, kurios dažnis svyruoja tarp 0,1% ir 23,5%.
2. Remiantis pristatytais klinikiniais atvejais galime teigti, jog kliniškai atpažinti vaistų ar psichoaktyvių medžiagų sukeltus traukulius yra sudėtinga ir reikalauja išsamios paciento anamnezės surinkimo.
3. Vaistai ir psichoaktyvios medžiagos gali veikti kaip traukulius provokuojantis ir skatinantis faktorius.
4. Rizikos faktoriai susiję su vaistų ir psichoaktyvių medžiagų provokuotais traukuliais yra: genetinis fermentų polimorfizmas, genetinė predispozicija, organinės patologijos kaip inkstų ir kepenų nepakankamumas, vaistų dozės, skyrimo forma ir būdai, tolerancijos suformavimas bei infekcijos.
5. Vaistų ir psichoaktyvių medžiagų mechanizmai yra: vaistų sukeltas laikinas GABA ir glutamato pusiausvyros sutrikimas per GABA inhibicinio poveikio slopinimą, tiesioginis toksinis vaisto poveikis į smegenų audinius, hipertermijos, hipotermijos, elektrolitų disbalanso ar kraujagyslių pažeidimas, abstinencijos sindromas sukeltas ilgą laiką vartojamo vaisto nutraukimo.

10. REKOMENDACIJOS

Praktiniame neurologo darbe, susidūrus su neaiškios kilmės traukuliais, reikėtų pagalvoti apie galimą vaistų poveikį traukulių slenksčiui bei jų nepriklausomą gebėjimą provokuoti traukulių priepuolius. Peržvelgti su vaistais susijusių traukulių rizikos faktorius ir, jeigu reikia, pasikonsultuoti su klinikiu farmakologu dėl galimos vaistų sąveikos ar organinės patologijos poveikio į vaistų farmakokinetiką.

11. LITERATŪROS SARAŠAS

1. Gavvala JR, Schuele SU. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents: A Review. *JAMA*. 2016 Dec 27;316(24):2657.
2. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology*. 1993 Mar;43(3 Pt 1):483–8.
3. Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI. Basic Mechanisms Underlying Seizures and Epilepsy [Internet]. An Introduction to Epilepsy [Internet]. American Epilepsy Society; 2006 [cited 2022 Mar 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2510/>
4. Seizure Threshold - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2022 Mar 9]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/seizure-threshold>
5. Barker-Haliski M, White HS. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Aug;5(8):a022863.
6. Ruffmann C, Bogliun G, Beghi E. Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2006 Apr;6(4):575–89.
7. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology*. 2015 Oct 13;85(15):1332–41.
8. Hill T, Coupland C, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database. *BMC Psychiatry*. 2015 Dec;15(1):315.
9. Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of Psychotropic Drugs on Seizure Threshold: Drug Safety. 2002;25(2):91–110.
10. Williams AM, Park SH. Seizure Associated with Clozapine: Incidence, Etiology, and Management. *CNS Drugs*. 2015 Feb;29(2):101–11.
11. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, Leicht CH, Schroeder DR, Offord KP. Regional Anesthesia and Local Anesthetic-Induced Systemic Toxicity: Seizure Frequency and Accompanying Cardiovascular Changes. *Anesthesia & Analgesia*. 1995 Aug;81(2):321–8.

12. Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anesth/J Can Anesth*. 2010 Apr;57(4):368–80.
13. Morrow RL, Dormuth CR, Paterson M, Mamdani MM, Gomes T, Juurlink DN. Tramadol and the risk of seizure: nested case-control study of US patients with employer-sponsored health benefits. *BMJ Open*. 2019 Mar;9(3):e026705.
14. Schlick KH, Hemmen TM, Lyden PD. Seizures and Meperidine: Overstated and Underutilized. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*. 2015 Dec;5(4):223–7.
15. Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *The American Journal of Medicine*. 2018 Nov;131(11):1382.e1-1382.e6.
16. Dhar R. Neurologic Complications of Transplantation. *Neurocrit Care*. 2018 Feb;28(1):4–11.
17. Lin P, Tian X, Wang X. Seizures after transplantation. *Seizure*. 2018 Oct;61:177–85.
18. Lappin JM, Sara GE. Psychostimulant use and the brain. *Addiction*. 2019 Nov;114(11):2065–77.
19. Cock HR. Drug-induced status epilepticus. *Epilepsy & Behavior*. 2015 Aug;49:76–82.
20. Garcia PA, Alldredge BK. Drug-Induced Seizures. *Neurologic Clinics*. 1994 Feb 1;12(1):85–100.
21. Voss LJ, Sleight JW, Barnard JPM, Kirsch HE. The Howling Cortex: Seizures and General Anesthetic Drugs. *Anesthesia & Analgesia*. 2008 Nov;107(5):1689–703.
22. DeToledo J. Lidocaine and Seizures. *Therapeutic drug monitoring*. 2000 Jul 1;22:320–2.
23. Nakada T, Kwee IL, Lerner AM, Remler MP. Theophylline - nduced Seizures: Clinical. *THE WESTERN JOURNAL OF MEDICINE*. :4.
24. Barnes PJ. Theophylline. *Pharmaceuticals*. 2010 Mar 18;3(3):725–47.

25. Brown E, Prager J, Lee HY, Ramsey RG. CNS complications of cocaine abuse: prevalence, pathophysiology, and neuroradiology. *American Journal of Roentgenology*. 1992 Jul;159(1):137–47.
26. Zaccara G, Muscas GC, Messori A. Clinical Features, Pathogenesis and Management of Drug-Induced Seizures: Drug Safety. 1990;5(2):109–51.
27. Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant Drugs and Seizure Susceptibility: From In Vitro Data to Clinical Practice. *Epilepsia*. 1999 Oct;40(s10):s48–56.
28. Samadi M, Shaki F, Bameri B, Fallah M, Ahangar N, Mohammadi H. Caffeine attenuates seizure and brain mitochondrial disruption induced by Tramadol: the role of adenosinergic pathway. *Drug and Chemical Toxicology*. 2021 Nov 2;44(6):613–9.
29. Emerman CL, Devlin C, Connors AF. Risk of toxicity in patients with elevated theophylline levels. *Annals of Emergency Medicine*. 1990 Jun;19(6):643–8.
30. Jankiewicz K, Chrościńska-Krawczyk M, Błaszczuk B, Czuczwar SJ. [Caffeine and antiepileptic drugs: experimental and clinical data]. *Przegl Lek*. 2007;64(11):965–7.
31. Pentel P. Toxicity of over-the-counter stimulants. *JAMA*. 1984 Oct 12;252(14):1898–903.
32. Cappelletti S, Piacentino D, Fineschi V, Frati P, Cipolloni L, Aromatario M. Caffeine-Related Deaths: Manner of Deaths and Categories at Risk. *Nutrients*. 2018 May 14;10(5):611.
33. Wolk BJ, Ganetsky M, Babu KM. Toxicity of energy drinks. *Current Opinion in Pediatrics*. 2012 Apr;24(2):243–51.