



Drug Safety Report

약물 유발성 경련

대한약사회 지역의약품안전센터

개요

경련이란 대뇌에서 비정상적인 전기적 방전이 발생, 자신의 의지와 관계없이 갑작스럽게 폭발적으로 일어나는 다양한 현상을 뜻하며 이때 근육들이 수축 현상을 보이는 것을 발작이라고 한다. 경련은 근육의 수축 현상을 동반하지 않는 경우도 있으며 대체로 경련과 발작은 혼용된다. 경련의 원인은 다양하며 약물에 의해 유발될 수 있는데, 일부 약물은 뇌신경의 불규칙한 흥분을 유발하고 뇌에서 과도한 전기적 신호를 발생시킨다. 그 결과 부분 발작, 전신 발작이 나타날 수 있으며, 약물에 의해 경련의 역치가 낮아져 경련이 유발되기도 한다.

약물 유발성 경련은 원인에 대한 인식이 낮은 편이며 일반적으로 예후가 좋지 않다. 특히 고령의 환자, 간 또는 신장 기능이 손상된 환자, 경련을 유발하거나 경련의 역치를 낮출 수 있는 약물을 투여받는 환자 등은 경련 발생 가능성에 대해 인지하고 모니터링 할 필요가 있다.

키워드

약물 유발성 경련, 경련, 발작, 신경 전달 물질, 이온 채널, 신경 세포, 부작용, 이상반응

약물 유발성 경련의 기전

약물 유발성 경련은 주로 신경독성과 관련이 있는데 기전이 매우 복잡하고 다양하여 경로를 명확히 정의하기 어려운 경우가 많다. 공통으로 나타나는 기전은 흥분/억제 균형의 교란이나, 정확한 원인은 신경

네트워크의 복잡성으로 인해 확인하기 어려운 편이다. 다만 잠재적인 기전으로 신경 전달물질 매개 효과, 이온 채널 기능의 변경, 신경세포 손상 및 괴사 등이 있다.

1. 신경 전달물질 매개 효과

뉴런의 흥분/억제 조절 이상, 시냅스 신호전달 결함 등이 경련의 원인이 될 수 있다. 시냅스 수준에서 흥분성 글루타메이트(glutamate)의 작용 또는 억제성 GABA(γ -aminobutyric acid), 글리신(glycine) 등의 신호전달 이상이 경련의 가장 빈번한 기전이다. 약물 유발성 경련의 주요 원인 중 하나는 약물이 시냅스 전 GABA의 방출을 제한하거나 시냅스 후의 GABA 수용체 기능을 저해, 또는 발현을 감소시켜 억제성 신경 전달물질의 활성을 낮추는 것이다. 시냅스 후 신호전달에 관여하는 GABA 수용체는 기능적으로 이온성 GABA_A와 대사성 GABA_B 수용체, 2가지로 나눌 수 있다. 이들 수용체가 억제되면 억제성 신호전달의 효능이 감소하여 경련을 유발할 가능성이 커진다. 페니실린G(penicillin G), 세팔로스포린(cephalosporin), 카바페넴(cabapenem) 등으로 구성된 β -락탐 계열 항생제는 GABA_A 수용체를 길항하여 경련을 유발할 수 있으며, 플루오로퀴놀론(fluoroquinolones) 계열의 항생제는 GABA_B 수용체를 길항함으로써 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체의 전류를 강화해 경련을 일으킬 수 있다.

흥분성 신경 전달 신호의 강화 또한 잘 알려진 경련의 원인이다. 클로자핀(clozapine)은 조현병 치료에 널리 처방되는 항정신병 약물로 혈중 농도와 경련 발생 위험 간에 강한 연관성이 있다. 클로자핀은 신경교(glial)에 D-serine 방출을 촉진시켜 신경 활동을 증가시키는데 D-serine은 흥분성 NMDA 수용체의 공동 작용제(co-agonist)이다. 그 외에도 아편계 대사 산물인 morphine-3-glucuronide 또한 NMDA 수용체 활성화에 간접적으로 작용하여 경련을 유발할 수 있다.

한 가지 약물이 여러 이온 채널에 동시에 작용하여 장·단기적으로 경련을 발생시키는 경우도 있는데 예를 들어 알코올은 GABA와 NMDA 수용체 모두에 영향을 미칠 수 있다. 알코올을 급성으로 섭취하는 경우 NMDA 수용체의 기능을 억제하지만, 만성적으로 섭취할 경우 뇌 전체에서 NMDA 수용체의 발현이 증가한다. 만성적인 알코올 섭취는 GABA_A 수용체의 발현에도 영향을 미친다. 궁극적으로 알코올에 장기 노출되면 금단증상으로 NMDA 수용체 발현이 증가하고 GABA 관련 억제 신호가 변경되어 신경회로가 과흥분되고 경련이 유발될 수 있다.

2. 이온 채널 기능의 변경

주로 Na⁺, K⁺, Ca²⁺에 의해 조절되는 전압 개폐 이온 채널은 활동 전위 생성 및 전파에 중요한 역할을 한다. 전압 개폐 이온 채널의 특성이 변화하여 과흥분성이 나타나고 경련이 발생할 수 있다. 다발성 4-aminopyridine은 다발성 경화증 치료에 사용되는 광범위 K⁺ 차단제인데 일반적으로 내약성이 우수하나 고농도에서는 경련을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이와 유사하게 국소마취제인 리도카인(lidocaine)은 낮은 농도(<10 μM)에서는 전압 개폐 Na⁺ 채널 차단제로 기능하나 높은 농도에서는 억제 기전을 선택적으로 차단하여 발작 위험을 증가시킬 수 있다. 리도카인의 대사 산물 또한 경련의 역치를 낮추고 리도카인 유발성 경련을 강화하는 것으로 나타난 바 있다.

3. 신경세포 손상 및 괴사

약물에 의해 뇌의 해마(hippocampus)와 편도체(amygdala)에 존재하는 취약한 뉴런이 사멸함에 따라 변연계(limbic network)의 흥분/억제 균형에 변화가 생겨 경련이 발생할 수 있다. 약물의 용량이 독성 범위에 가까울 정도로 고용량이거나, 제거율이 느려 약물 노출이 증가할 경우 신경 손상이 더 커질 수 있다. 예를 들어 항암제는 고용량 투여 시 신장 또는 간 장애에 의해 약물 제거가 느려질 경우 신경 손상에 의한 경련을 유발할 수 있다. 주로 고형 종양 치료에 사용되는 시스플라틴(cisplatin)은 드물지만, 뇌병증과 경련을 유발할 수 있다. 사이클로스포린(cyclosporine), 메토틱렉세이트(methotrexate), 5-FU(flourouracil) 등의 약물 또한 신경 손상을 유발할 수 있다.

4. 기타 기전

드물게 이부프로펜(ibuprofen), 디클로페낙(diclofenac), 인도메타신(indomethacin) 등의 비스테로이드성 항염증제(이하 NSAID) 또한 경련을 유발한다. 정확한 기전은 밝혀지지 않았으나 NSAID가 대뇌의 아라키돈산(arachidonic acid) 대사를 방해하고 억제하여 경련의 역치가 낮아진다는 가설이 있다. 이에 의하면 아라키돈산 대사 경로의 산물인 프로스타글란딘(prostaglandin), 트롬복산(thromboxane)의 수준 변화에 의해 경련 및 발작이 나타날 수 있다. 특히 신경세포의 프로스타글란딘은 프로스타글란딘D 수용체를 활성화해 경련을 억제하고 경련 후 수면을 조절하는 데에 필수적이다. 따라서 NSAID에 의해 프로스타글란딘 생성이 억제되면 경련 유발에 영향을 미칠 수 있다. 한편 오랜 기간 동안 저혈당증이 경련의 위험 요인으로 알려져 왔으나 최근 연구에서는 저혈당증으로 인한 경련은 드문것으로 밝혀지기도 했다. 고열은 NMDA 및 GABA 관련 경로에 작용하여 열성 경련이 나타날 수 있다. 약물에 의한 저나트륨혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증과 같은 전해질 이상 또한 경련을 유발할 수 있다.

경련을 유발하는 약물

표 1. 경련을 유발하는 대표적인 약물

| 계열 | 성분명 | 기전 | 예측 위험도 |
|-----------------------|---------------|--|--------|
| 국소마취제 | 리도카인 | Na ⁺ /K ⁺ 이온 채널 | 하 |
| 마취/진통제 | 트라마돌 | GABA성 뉴런 억제, 글루타메이트성 뉴런 활성화 | 중 |
| 면역억제제 | 사이클로스포린 | 신경독성 (엔도텔린-1 방출에 의한 혈관수축), 뉴런의 흥분 | 중 |
| 비스테로이드성 항염증제 (NSAIDs) | 이부프로펜, 메페남산 등 | 미확인 (프로스타글란딘 손상/ 트롬복세인 생성 등으로 유추) | 하 |
| 알코올 | N/A | NMDA 수용체 증가, GABA 수용체 표현 프로필 변화 | N/A |
| 항대사성 약물 | 메토트렉세이트 | 신경독성, 혈관수축 | 중 |
| 항생제 | 페니실린 | GABA 신호(signaling) | 상 |
| | 세팔로스포린 | | 중 |
| | 카바페넴 | | 중 |
| | 플루오로퀴놀론 | | 중 |
| 항암제 | 시스플라틴 | 신경독성 (혈관독성) | 중 |
| | 옥살리플라틴 | 가역적후방백질뇌병증 (posterior reversible leukoencephalopathy syndrome) | 중 |
| | 인터페론 | 신경독성, 혈관수축 | 중 |
| | 5-플루오로우라실(FU) | 암모니아 독성 | 중 |
| 항우울제 | 부프로피온 | 시상하부자극 | 중 |
| 항정신병제제 | 클로자핀 | NMDA 신호 | 상 |

N/A : not applicable

경련을 유발하는 대표적인 약물은 [표 1]과 같다. 1993년 미국 캘리포니아 독극물 통제 시스템 (California poison control system)에서 191명의 환자를 대상으로 연구한 결과, 경련 유발 약물로는 대표적으로 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCA), 교감신경흥분제(stimulants), 항히스타민제(antihistamines), 테오필린(theophylline), 아이소니아지드(isoniazid) 등이 있었다. 해당 연구팀은 10년 후인 2003년 386명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 실시하였으며, 그 결과 위 약물에 더하여 부프로피온(bupropion), 트라마돌(tramadol), 벤라팍신(venlafaxine) 등의 약물이 흔하게 경련을 유발한 것으로 나타났다.

이러한 약물은 기존에 경련을 경험한 환자에서 경련을 유발하거나 악화시킬 수 있으며, 경험하지 않았던 환자에서 새롭게 경련을 발생시킬 수도 있다. 그러나 대체로 경련 유발성 기저질환이 있거나 두 개 이상, 중추신경계의 종양, 심각한 간경화, 음주, 카페인, 수면 부족, 스트레스 등의 상태인 사람에게서 약

물 유발성 경련의 발생 빈도가 높다. 경련 위험이 높은 환자에게서 경련 유발성 약물은 방아쇠(trigger) 역할을 할 수 있으므로 환자의 상황을 고려하여 약물의 용량, 치료 시작 및 중단 시점 등에 대해 주의 깊게 살펴야 한다.

1. 정신신경계 약물

1) 항우울제

부프로피온은 경련을 유발할 수 있는 약물로 잘 알려져 있다. 부프로피온은 용량 의존적으로 경련의 역치를 낮출 수 있으므로 용량을 서서히 증량시키거나 1일 450mg을 초과하지 않으면 상대적으로 안전하다. 가능하다면 뇌전증 이력이 있는 환자는 부프로피온 투여를 피하는 것이 좋다. 삼환계 항우울제는 과량 복용 시 GABAA 수용체를 저해하여 억제성 신경 신호를 감소시킴으로써 경련을 유발할 수 있으므로 위험이 높은 환자는 주의해야 한다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(이하 SSRI)와 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(이하 SNRI) 투여 시 드물게 세로토닌 증후군(serotonin syndrome)이 나타날 수 있는데 이때 1~2%의 환자에서 경련이 나타날 수 있다. 이는 가능성이 낮으므로 뇌전증 환자에서 SSRI나 SNRI 사용을 중지할 필요는 없다. 그러나 SNRI인 벤라팍신은 MAO(monoamine oxidase) 억제제, 다른 SSRI나 SNRI 또는 트립탄(triptan) 계열과 함께 사용하였을 때 근육간대경련(myoclonus), 발한, 고열, 신경이완제약성증후군(neuroleptic malignant syndrome), 경련 및 사망이 보고된 바 있으므로 신장, 간 기능 장애가 있는 환자의 경우 용량에 주의하여 사용할 것을 권고한다.

2) 교감신경 흥분제

암페타민(amphetamine), 덱스트로암페타민(dextroamphetamine), 메틸페니데이트(methylphenidate)와 같은 교감신경흥분제는 주로 성인·아동의 주의력결핍장애 또는 주의력결핍 과잉행동 증후군(ADHD) 치료에 사용되는 약물이다. 이러한 교감신경흥분제는 피로, 기면증 치료에도 사용되는데, 이들은 기존 경련 질환자에게서 증상을 악화시킬 수 있으나 경련 경험이 없는 환자에서는 경련을 유발할 가능성이 매우 낮다. 이들 약물은 흥분성 자극에 의해 카테콜아민(catecholamine)을 증가시키며 과다하게 방출된 카테콜아민은 수면 부족, 육체적 스트레스 등을 유발함으로써 경련을 촉발할 가능성이 있다. 이외에도 교감신경 자극 기전이 있는 펜터민(phentermine), 기관지확장제 등의 사용 시에도 주의가 필요하다.

3) 항정신병 약물

모든 항정신병 약물은 경련을 유발할 수 있으며 가장 잘 알려진 약물은 클로자핀이다. 클로자핀은 용량 의존적으로 경련의 역치를 낮추므로 용량이 증가함에 따라 경련 이상 반응이 나타날 가능성이 높아진다.

한 연구에 의하면 클로자핀의 1일 복용량이 300~600mg인 경우 경련 발생 가능성이 약 1.8%인 반면 1일 600mg 이상 복용 시 발생 가능성은 약 4.4%로 유의하게 증가한다. 따라서 클로자핀은 서서히 증량해야 하며 1일 600mg 이상 복용하지 않도록 한다.

2. 항생제

경련과 관련이 있는 항생제는 주로 페니실린, 4세대 세팔로스포린, 이미페넴(imipenem) 등이다. 이들 약물에 의한 경련은 용량 의존적이며 신장 기능이 저하될수록 가능성이 높아진다. 특히 뇌병변, 뇌전증 등의 기저질환이 있는 경우 주의해야 한다. 플루오로퀴놀론 계열의 항생제는 경련을 유발할 가능성이 낮은 편이나 증례 보고에 의하면 신장 기능 장애, 경련 경험, 중추신경계 장애가 있는 환자에게 시프로플록사신(ciprofloxacin)을 테오필린(theophylline) 신기능 장애, 발작 경험, 중추신경계 장애가 있는 환자에게 테오필린과 함께 투여하였을 때 경련이 발생한 사례가 있었다.

3. 진통제

트라마들은 합성 코데인 유도체로서 중추에 작용하는 진통제이며 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 약하게 억제한다. 트라마들은 다른 아편류 제제에 비해 중독성이 낮고 안전성이 확보되었기 때문에 자주 처방되는 약물이지만 경련, 세로토닌 증후군 등 심각한 이상 반응을 유발할 수 있다. 이 두 가지 이상 반응은 단독 투여 시에도 나타날 수 있으나 특히 오·남용, 또는 항우울제(TCA, SSRI) 등 다른 정신신경계 약물과 병용 투여 시 발생 가능성이 증가한다.

4. 기타 약물

항히스타민제인 디펜히드라민(diphenhydramine) 중독 시 특히 유아의 경우 심장 부정맥, 경련 등의 중대한 이상 반응이 나타날 수 있으며 바클로펜(baclofen)을 고용량 복용하다가 갑자기 중지하는 경우 경련이 유발될 수 있다. 또한 뇌전증 등의 치료에 사용되는 가바펜틴(gabapentin), 프레가발린(pregabalin)은 장기 투여 후 금단증상으로 떨림 등을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 약물 투여 중에도 흔하게 진전, 떨림 등이 나타날 수 있다. 이외에도 항바이러스제제인 아시클로버(acyclovir)는 고령 또는 신장 기능에 장애가 있는 환자에게 투여 시 떨림, 흥분, 보행불능, 불수의 운동, 안구진탕 등을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.

사례연구: 정신신경계 약물 복용 후 경련 발생

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 정신신경계 약물 복용 후 경련 발생을 호소한 사례가 여러 건 있었다. 다음은 그 중 일부 사례이다.

- 65세 여성이 혼합형 불안 및 우울장애로 트라조돈 25mg, 셴트랄린 50mg, 로라제팜 1mg을 복용 중, 경련과 불면증을 경험한 사례가 있었다.
- 기타 명시된 두통 증후군을 앓고 있는 49세 여성이 레비티라세탐 500mg, 플루나리진염산염 5.9mg, 에스시탈로프람 10mg, 알프라졸람 0.25mg을 복용 중, 경련과 통증이 심해지고 이에 따라 소리를 지르는 증상을 경험하였다. 환자는 알아들을 수 없는 내용의 소리를 질렀다. 환자는 가벼운 경련 과거력을 지니고 있었으며 위의 약물을 복용하면서 경련의 빈도와 중증도가 증가하여 약 복용을 중단하고 진료를 받기로 하였다.
- 비기질성 불면증을 앓고 있는 60세 여성이 에스시탈로프람 10mg, 로라제팜 1mg, 알프라졸람 0.25mg 복용 중 경련을 경험하였다.

정신신경계 약물은 경련의 역치를 낮추고 경련을 유발할 수 있다. 다만 뇌전증 이력이 없고 정신 질환이 있는 환자의 경우 약물 유발성 경련 발생률은 정신 질환이 없는 환자에게서의 발생률과 유사하다. 약물 유발성 경련이 발생한 경우 주로 약물을 감량하거나 위험이 낮은 약물로 전환한다. 뇌전증 치료제를 추가하기도 하나 이는 대체로 권장하지 않는다.

[표 2] 정신신경계 약물 치료 중 뇌전증 경련·발작 위험을 최소화하기 위한 권장사항

| 뇌전증을 동반한 정신 질환 환자 | 뇌전증을 동반하지 않은 정신 질환 환자 |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> · 항정신병 특성이 있는 뇌전증 치료제 (예. 카르바마제핀 (carbamazepine), 발프로산 (valproic acid), 라모트리진 (lamotrigine) 사용 권장 · 경련 발생 가능성이 높은 것으로 알려진 약물 사용 금지 · 아주 낮은 용량으로 치료 시작 · 필요시 서서히 증량 · 최소 유효 용량 유지 · 다중 약물 요법을 피할 것 · 가능하다면 혈중 약물 농도를 모니터링 · 갑작스러운 뇌파 (EEG) 변화에 주의를 기울일 것 · EEG 및/또는 경련이 악화될 경우 약물 변경 및 뇌전증 치료 계획 검토·수정 | <ul style="list-style-type: none"> · 경련 유발 요인을 확인 · 급성, 일시적으로 나타나는 임상 증상에 주의를 기울일 것 (간질성 경련·발작과 정신 질환의 구분이 어려울 수 있음) · 의심스러운 경우 EEG 기록을 통해 경련 여부를 확인 · 약물 용량이 높을수록 경련 위험이 증가한다는 점을 고려 · 정신 질환의 중증도로 인해 고용량의 약물 투여가 필요할 경우 '뇌전증을 동반한 정신 질환 환자'에 대한 조치(표 왼쪽)를 따를 것 |

(출처: Pisani, F., Oteri, G., Costa, C., Di Raimondo, G., & Di Perri, R. 2002. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. Drug safety, 25(2), 91 - 110.)

사례연구: 프레가발린, 트라마돌 등 복용 후 경련 발생

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 프레가발린, 트라마돌 등을 복용 후 경련을 경험한 사례가 있었다.

· 합병증이 없는 대상포진을 앓고 있는 60세 여성이 프레가발린 75mg, 노르트리프틸린 10mg, 테고프라잔 50mg, 트라마돌염산염 18.75mg·아세트아미노펜 162.5mg 복합제를 복용 중 3~4분 정도의 경련을 경험하였다.

프레가발린은 GABA의 유사체로 구조적으로 GABA와 관련이 있으나 치료 용량에서는 GABA 수용체에 영향을 미치지 않는다. 그러나 프레가발린이 사람의 운동성 피질(human motor cortex)에서 생리적으로 GABA성 약물과 유사한 효과를 나타내고 GABA 수용체에 영향을 주어 신경세포의 GABA 흡수를 증가시킨다는 연구 결과가 있었다. 프레가발린에 의해 경련이 악화된 사례가 있었는데 이에 대해 명확히 설명하기는 어려우나 프레가발린이 GABA 수용체에 영향을 미칠 가능성을 고려해 볼 수 있다.

트라마돌은 쥐를 대상으로 한 전임상시험에서 경련을 촉진하기도 하고 항경련 효과를 나타내기도 했다. 진통 목적의 일반적인 용량에서는 항경련 효과가 있으나 고용량 투여 시 트라마돌의 (+), (-) 거울상 이성질체의 상호작용으로 인해 근간대성(myoclonic) 활동 및 전신 경련이 발생할 수 있다. 그러나 저용량에서도 오피오이드 수용체에 대한 친화성과 대뇌에서의 작용 등, 개인의 특성에 따라 경련이 유발될 수 있는 것으로 나타났다. 따라서 이러한 약물을 장기 사용할 경우 경련을 비롯한 기타 이상 반응에 대해 모니터링 할 필요가 있다.

약사 Point

- 항우울제, 교감신경흥분제, 항정신병 약물 등 정신신경계 약물, 항생제, 진통제 등의 약물은 경련의 역치를 낮추고 경련을 유발할 수 있으므로 위험 요인이 있는 환자에게 주의하여 투여해야 한다.
- 특히 부프로피온, 메틸페니데이트, 클로자핀, β -락탐 계열 항생제, 트라마돌, 항암제 등이 경련을 유발하는 약물로 알려져 있다.
- 약물 유발성 경련은 주로 용량 의존적으로 나타나는 경우가 많으므로 경련 유발 위험이 있는 약물의 경우 최소 유효 용량으로 복용하도록 하며 필요시 서서히 증량해야 한다.

참고문헌

1. "질병정보: 뇌전증", 고려대학교구로병원, 2023년 11월 28일 접속, http://cancer.kumc.or.kr/dept/disease/deptDiseaseInfoView.do?BNO=148&cPage=&DP_CODE=GRNU&MENU_ID=004005
2. Ostroumova, T. M., Ostroumova, O. D., Akimova, E. S., & Kochetkov, A. I. (2019). Drug-induced seizures: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, 119(11), 86 - 97. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911186>
3. Larson EA, Accardi MV, Zhong Y, Paquette D, Authier S. (2021). Drug-induced seizures: considerations for underlying molecular mechanisms. *International Journal of Toxicology*, 40(5):403-412. doi:10.1177/10915818211040483
4. Thundiyil JG, Kearney TE, Olson KR. (2007). Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a poison control center system. *J Med Toxicol*, 3:15-19.
5. Mary Ann E. Zagaria. (2010). Common causes of drug-induced seizures. *US Pharm*, 35(1):20-23.
6. Caleb Y. Oh & Jacquelyn Bainbridge. (2012). Lowering the seizure threshold associated with antidepressants, stimulants, antipsychotics, and others. *Mental Health Clinician*, 2(5): 127-128. <https://doi.org/10.9740/mhc.n127568>
7. Raoul Sutter, Stephan Ruegg & Sarah Tschudin-Sutter. (2015). Seizures as adverse events of antibiotic drugs. *Neurology*, 85 (15). DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002023>
8. Pisani, F., Oteri, G., Costa, C., Di Raimondo, G., & Di Perri, R. (2002). Effects of psychotropic dr

- ugs on seizure threshold. Drug safety, 25(2), 91 - 110. doi:10.2165/00002018-200225020-00004
9. Di Rocco, A., Loggini, A., Di Rocco, M. et al. (2013). Paradoxical worsening of seizure activity with pregabalin in an adult with isodicentric 15 (IDIC-15) syndrome involving duplications of the GABRB3, GABRA5 and GABRG3 genes. BMC Neurol 13, 43. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-43>
 10. Beyaz, S. G., Sonbahar, T., Bayar, F., & Erdem, A. F. (2016). Seizures associated with low-dose tramadol for chronic pain treatment. Anesthesia, essays and researches, 10(2), 376 - 378. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.177181>
 11. Nakhaee, S., Hoyte, C., Dart, R.C. et al. (2021). A review on tramadol toxicity: mechanism of action, clinical presentation, and treatment. Forensic Toxicol 39, 293 - 310. <https://doi.org/10.1007/s11419-020-00569-0>
 12. Kara, H., Ak, A., Bayır, A., Acar, D., Istanbuluoğlu, R., & Değirmenci, S. (2013). Seizures after overdoses of bupropion intake. Balkan medical journal , 30(2), 248 - 249. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2012.094>