

Napady drgawkowe po zastosowaniu tramadolu i lefloxycyny – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Convulsive seizures after the use of tramadol and levofloxacin – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska, Anna Flotyńska-Adamczyk

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest szczególnie wysokie wśród starszych pacjentów, którzy często otrzymują wiele leków z powodu wielochorobowości. Pacjenci geriatryczni często stosują leki, które mogą wywołać działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego np. napady drgawkowe. **Materiał i metody.** Przedstawiamy przypadek 61 letniego pacjenta, który podczas hospitalizacji z powodu płynu w jamie opłucnowej prawej był leczony między innymi tramadolem (150 mg/dobę) i lewofloksacyną (1000 mg/dobę). Po włączeniu leków w kolejnych 24 godzinach u pacjenta wystąpiły łącznie cztery epizody drgawek toniczno-klonicznych, podczas których podawano diazepam. **Wyniki.** U pacjenta odstawiono lewofloksacynę i tramadol, do terapii włączono doustnie lewetiracetam oraz diazepam. W terapii przeciwbólowej do paracetamolu dodano ketoprofen. Podczas dalszej hospitalizacji nie obserwowano napadów padaczkowych, stopniowo zredukowano dawki diazepamu. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych po tramadolu i lewofloksacynie. Ponieważ oba leki mogą wywołać to powikłanie czynnikiem zwiększającym ryzyko jego wystąpienia mogło być ich równoczesne stosowanie. *Geriatrics 2023;17:168-173. doi: 10.53139/G.20231722*

Słowa kluczowe: *polekowe napady drgawkowe, tramadol, lewofloksacyna, niepożądane działanie leku*

Summary

Introduction. The risk of adverse effects is particularly high among older patients, who often receive multiple medications due to multi-morbidities. Geriatric patients often use medications that may cause adverse effects on the central nervous system, e.g. seizures. **Material and methods.** We present the case of a 61-year-old patient who was treated with tramadol (150 mg/day) and levofloxacin (1000 mg/day) due to the presence of fluid in the right pleural cavity. After starting the treatment, the patient experienced a total of four episodes of tonic-clonic seizures within the next 24 hours, during which diazepam was administered. **Results.** The patient was discontinued levofloxacin and tramadol, and oral levetiracetam and diazepam were started. In pain relief therapy, ketoprofen was added to paracetamol. During further hospitalization, no epileptic seizures were observed, and the dose of diazepam was gradually reduced. **Conclusions.** The described case confirms the risk of seizures after tramadol and levofloxacin. Since both drugs can cause this complication, their simultaneous use may have increased the risk of its occurrence. *Geriatrics 2023;17:168-173. doi: 10.53139/G.20231722*

Keywords: *drug-induced seizures, tramadol, levofloxacin, adverse drug reactions*

Niepożądane działanie leku (NDL) jako szkodliwa i niezamierzona reakcja na produkt leczniczy jest istotną przyczyną pogorszenia stanu zdrowia pacjenta i jakości jego życia. Konieczność leczenia powikłań polekowych znacznie zwiększa koszty opieki

zdrowotnej [1]. Bouvy i wsp. przeprowadzili przegląd badań epidemiologicznych opublikowanych przez 14 lat dotyczących zidentyfikowanych działań niepożądanych leków w Europie. Przegląd obejmował badania, w których oceniano: liczbę pacjentów przyjętych do

szpitala z powodu działania niepożądanego oraz liczbe pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas hospitalizacji. Oszacowany odsetek hospitalizacji z powodu działania niepożądanego wynosił 3,5% a pacjentów, u których podczas hospitalizacji wystąpiło działanie niepożądane 10,1%. Wyniki te wskazują, że występowanie działań niepożądanych w europejskich szpitalach – zarówno tych, które skutkują hospitalizacją, jak i tych, które występują w trakcie pobytu w szpitalu – jest znaczące [2]. Insani i wsp. w metaanalizie poświęconej zbadaniu częstości występowania działań niepożądanych w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej (populacja ponad 1,5 miliona) wykazali, że częstość występowania działań niepożądanych w tego typu placówkach medycznych wyniosła 8,32%. Odsetek możliwych do uniknięcia działań niepożądanych wahał się od 12,35 do 37,96% [3].

Ryzyko wystąpienia powikłań polekowych jest wysokie wśród osób starszych, które często otrzymują wiele leków z powodu wielochorobowości [4]. Oscanoa i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny i metaanalizę badań dotyczących hospitalizacji pacjentów w wieku powyżej 60 lat z powodu działań niepożądanych. W analizowanym okresie 27 lat średni odsetek przyjęć do szpitala z powodu powikłań polekowych wyniósł 8,7%, a NLPZ były grupą leków częściej związanych z tymi przyjęciami [5]. W tej populacji pacjentów często są również stosowane leki, które mogą wywołać działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Są to między innymi zaburzenia psychiczne (np. zmęczenie, depresja i myśli samobójcze) i układu nerwowego (np. złośliwy zespół neuroleptyczny), neurotoksyczność, neuropatie i zaburzenia/dysfunkcje neurologiczne (np. drgawki, deficyty pamięci) [6].

Opis przypadku

Pacjent lat 61, został przyjęty do szpitala z powodu płynu w jamie opłucnowej prawej. Od około 14 dni u pacjenta pojawiły się okresowe dolegliwości bólowe po prawej stronie klatki piersiowej. Lekarz Podstawowej Opieki Zdrowotnej zlecił wykonanie RTG klatki piersiowej – badanie uwidocznilo zbiornik płynu obwodowo po stronie prawej, włączono leczenie cefiksymem z poprawą kliniczną. Pacjent nie stosował przewlekłe leków, natomiast potwierdził wieloletni nikotynizm. Przy przyjęciu na oddział pulmonologiczny pacjent był wydolny krążeniowo i oddechowo. W wykonanym USG przezklatkowym zaobserwowano

torbę płynową o średnicy około 40 mm, wykonano punkcję diagnostyczno-obarczającą uzyskując płyn o makroskopowym ropnym charakterze. W pobranym płynie oznaczono:

- białko całkowite 56,3 g/L,
- glukozę 0,956 mmol/L,
- LDH 758 U/L.

Badanie ogólne płynu wykazało:

- barwę ciemnożółtą,
- mętną przejrzystość,
- po odwirowaniu barwę żółtą z osadem krwistym,
- klarowną przejrzystość po odwirowaniu,
- pH 8,5,
- leukocyty w ilości 10-15 w polu widzenia,
- erytrocyty bardzo liczne w polu widzenia,
- nabłonki okrągłe w ilości 0-1 w polu widzenia,
- bakterie pojedyncze w polu widzenia.

Z uwagi na obecność torby płynowej oraz charakteru płynu założono dren o średnicy 24 F – tuż po założeniu drenu odnotowano spływ pod własnym ciśnieniem ok. 600 ml płynu. Włączono farmakoterapię: przeciwbólową – paracetamol (4x500 mg *p.o.*), tramadol (3x50 mg *p.o.*) oraz antybiotykoterapię empiryczną: ceftriakson (1x2,0 g *i.v.*), lewofloksacyna (2x500 mg *p.o.*). W kolejnych 24 godzinach u pacjenta wystąpiły łącznie cztery epizody drgawek toniczno-klonicznych, podczas których podawano diazepam *i.v.* Następnej doby pacjent uzupełnił wywiad – 15 lat wcześniej miał napady padaczkowe i pobierał leki (nie pamięta jakie) – a z powodu braku kolejnych epizodów leczenie zakończono.

Zmodyfikowano farmakoterapię – odstawiono lewofloksacynę, tramadol, włączono lewetiracetam 2x250 mg *p.o.* oraz diazepamem (2 mg – 2 mg – 5 mg) *p.o.* W terapii przeciwbólowej do paracetamolu dodano ketoprofen (3x50 mg *p.o.*). Podczas dalszej hospitalizacji nie obserwowano napadów padaczkowych, stopniowo zredukowano dawki diazepamu.

Dwie doby później pacjent sam usunął dren – zabezpieczono ranę dwoma szwami, wykonano kontrolne zdjęcie RTG, które nie wykazało cech odmy ani cech otorbionego płynu.

Z uwagi na obserwowany po kolejnych dwóch dobach pięciokrotny wzrost CRP (42,6 do 212,0), samousunięcie drenu i wyjściowy charakter płynu zmodyfikowano antybiotykoterapię odstawiając ceftrakson i włączając meropenem (3x1,0 g *i.v.*). W kolejnych dniach spadek CRP: 81,9 mg/L a następnie 57,5 mg/L.

Pacjent został wypisany do domu z zaleceniami kontynuacji leczenia lewetiracetamem w dawce 2x500 mg wraz z jednoczesną dalszą redukcją dawki diazepam i całkowitym odstawieniem leku po 10 dniach.

U pacjenta wystąpienie napadów padaczkowych mogły spowodować dwa podane mu leki – tramadol i lewofloksacyna.

Omówienie

Napady padaczkowe to stosunkowo dobrze scharakteryzowane działanie niepożądane, które może być wywołane działaniem farmakologicznym leku. Mogą one wystąpić także po przedawkowaniu leku, przewlekłym jego stosowaniu lub nagłym odstawieniu. Częstość ich występowania wynosi od 0,8% do 1,7%. Leki, których mechanizm działania obejmuje ośrodkowy układ nerwowy wykazują największą skłonność do wywoływania tego typu powikłań. Polekowe napady padaczkowe najczęściej kojarzone są ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych, przeciwpadaczkowych (przedawkowanie lub w wyniku ich odstawienia). Powikłanie to może być także obserwowane u pacjentów stosujących leki przeciwbakteryjne, leki przeciwwirusowe, leki sercowo-naczyniowe, leki immunosupresyjne, leki przeciwbólowe, leki onkologiczne i znieczulające. Czynniki ryzyka wystąpienia polekowych napadów padaczkowych są cechy stosowanego leku – przenikanie przez barierę krew-mózg, lipofilność, stężenie w surowicy krwi, sposób i częstotliwość podawania, dawki jednorazowe i dobowe. Uwzględniane są także czynniki związane z pacjentem: młody i starszy wiek, zaburzona czynność wątroby i nerek, podatność genetyczna na drgawki, padaczka lub polekowe napady padaczkowe w wywiadzie, nowotwór, dysfunkcja bariery krew-mózg, współistnienie chorób neurologicznych, zaburzenia psychiczne, gorączka [7-9].

Tramadol należy do opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. To czysty, nieselektywny agonistę receptorów opioidowych μ , δ i κ , ze szczególnym powinowactwem do receptora μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego, to hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz nasilenie uwalniania serotoniny. Siła działania tramadolu określana jest jako 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

Wskazaniem do zastosowania tramadolu jest leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do silnego.

Dawkowanie powinno być dostosowane do nasilenia dolegliwości bólowych oraz osobniczej wrażliwości pacjenta. Zaleca się nie przekraczać, poza sytuacjami wyjątkowymi, dawki dobowej 400 mg [10-11].

Podczas stosowania tramadolu w dawkach terapeutycznych oraz przekraczających rekomendowane dawki dobowe mogą wystąpić napady drgawkowe [12]. Labate i wsp. przeanalizowali przypadki 106 pacjentów z napadami drgawkowymi wywołanymi terapeutycznymi dawkami tramadolu. U wszystkich pacjentów napady toniczno-kloniczne wystąpiły w ciągu 12 godzin od doustnego przyjęcia leku [13]. Dasgupta i wsp. przedstawili opis przypadku 29-letniego mężczyzny, u którego wystąpił epizod drgawek po doustnym podaniu pojedynczej dawki 37.5 mg tramadolu. Po godzinie od przyjęcia pierwszej dawki leku na całym ciele wystąpiła odropodobna wysypka. Dzień później wystąpiły uogólnione napady toniczno-kloniczne, po których nastąpiła utrata przytomności na 5 minut [14].

Beyaz i wsp. opisali 51-letniego pacjenta z rakiem krtani, któremu zalecono przyjmowanie doustnych kropli z tramadolem w dawce 75 mg na dobę. Dziesięć minut po zażyciu leku u chorego wystąpił napad drgawek i utrata przytomności na około jedną minutę. Pacjent był hospitalizowany i monitorowany. Pomimo odstawienia tramadolu tego dnia podczas hospitalizacji u pacjenta wystąpiły dwa krótkie uogólnione napady toniczno-kloniczne. Wyniki tomografii komputerowej czaszki i elektroencefalografii wykluczyły przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. Podczas dalszej obserwacji u chorego nie wystąpiły żadne napady padaczkowe [15]. Boostani i wsp. zbadali pacjentów, u których wystąpiły napady padaczkowe wywołane tramadolem. Byli to pacjenci bez uszkodzeń mózgu i urazów głowy. U chorych wykluczono metaboliczną etiologię napadów, taką jak hipokalcemia i hipoglikemia, mierząc poziom cukru i wapnia w surowicy po przyjęciu do szpitala z powodu napadu drgawkowego. Średni wiek 28 badanych wynosił 28,4 lat. Trzynastu pacjentów stosowało tramadol w dawce przekraczającej 400 mg/dobę. Aż szesnastu w czasie wystąpienia napadów jednocześnie z tramadolem przyjmowało inne leki – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, narkotyki, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne i alkohol. U 25 pacjentów napady wystąpiły w ciągu pierwszych 24 godzin od przyjęcia tramadolu [16]. Khater i wsp. przeanalizowali przypadki 73 pacjentach z bólem nadużywających tramadol. Średni wiek pacjentów wynosił 26,8 lat a średni czas trwania uza-

leżnienia 17 miesięcy. Chorzy stosowali średnio dawkę 752 mg chlorowodoru tramadolu na dobę. Wszyscy pacjenci zostali poddani zabiegowi chirurgicznemu po którym u pięciu z nich (9%) wystąpiły drgawki [17].

Tramadol metabolizowany jest w procesie O-demetylacji (katalizowanym przez enzym CYP2D6) do działającego przeciwbólowo metabolitu M1 (działa silniej niż lek macierzysty) i w procesie N-demetylacji (katalizowanym przez CYP3A) do metabolitu M2. Na stężenie tramadolu lub jego aktywnego metabolitu w osoczu wpływ może mieć zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 biorących udział w metabolizmie tramadolu. M1 ulega dalszym przemianom metabolicznym w mechanizmie N-demetylacji i sprzęgania z kwasem glukuronowym [18]. Im szybszy metabolizm tramadolu, tym wyższe stężenie metabolitu M, który ma działanie serotonergiczne i może wywołać zespół serotoninowy, którego objawem mogą być napady padaczkowe [18,19].

Mechanizmy napadów wywołanych tramadolem pozostają słabo poznane. Tłumaczone są nadmierną stymulacją receptorów serotoninowych. Jednak badania eksperymentalne na zwierzętach nie potwierdzają tej hipotezy. Na przykład leczenie szczurów cyproheptadyną, antagonistą receptora serotoniny, nie łagodzi napadów wywołanych tramadolem [19], połączenie 5-hydroksytryptofan/benzerazyd działa ochronnie [20] lub nie wywiera żadnego wpływu [21]. Lagard i wsp. sugerują, że napady wywołane tramadolem są głównie związane ze szlakiem GABAergicznym [21]. Różne szybkości metabolizmu leku mogą wyjaśniać, dlaczego u osób przyjmujących tramadol w zakresie terapeutycznym mogą wystąpić napady padaczkowe [22].

Tramadol to powszechnie przepisywany lek przeciwbólowy, ponieważ wiąże się z niższym ryzykiem uzależnienia i depresji oddechowej w porównaniu z innymi opioidami. Jednakże działanie tramadolu hamujące wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny może wywoływać zespół serotoninowy i drgawki. Częstość występowania napadów padaczkowych wywołanego tramadolem jest niewielka w populacji ogólnej, ale jeśli nie jest leczona, zachorowalność i śmiertelność mogą być wysokie; dlatego istotne jest szybkie rozpoznanie i wdrożenie leczenia benzodiazepinami. Różne czynniki ryzyka, takie jak choroby współistniejące, stosowanie tramadolu w dawkach powyżej 400 mg/dobę oraz jednoczesne stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego

serotoniny, inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy (takich jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol) mogą zwiększać ryzyko wywołania drgawek [11,18,23].

Lewofloksacyna to syntetyczny lek przeciwbakteryjny z grupy fluorochinolonów, S(-) enancjomer ofloksacyny. Mechanizm jego działania polega na wpływie na kompleks DNA/gyraza DNA oraz na topoizomerazę IV. Ma szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego obejmujące bakterie Gram(+), Gram(-), wybrane beztlenowce i drobnoustroje atypowe [11,18,24]. Lewofloksacyna wiąże się z niskim odsetkiem klinicznie istotnych neurologicznych działań niepożądanych, takich jak majaczenie, psychoza, katatonja, ból głowy, zawroty głowy, niepokój, drżenie, bezsenność, lęk, depresja i omamy [25].

Podczas stosowania lewofloksacyny w dawkach terapeutycznych jako działanie niepożądane mogą wystąpić także napady drgawkowe co potwierdzają opublikowane przypadki kliniczne [26-27]. Famularo i wsp. opisali 93-letnią kobietę, u której w przeszłości nie występowały drgawki ani inne zaburzenia neurologiczne. Pacjentka nie przyjmowała żadnych leków, także tych dostępnych bez recepty oraz nie piła alkoholu. Siedem godzin po wlewie drugiej dawki lewofloksacyny (500 mg/dobę) wystąpiły u niej nawracające uogólnione napady toniczno-kloniczne, które ostatecznie udało się opanować za pomocą diazepam i fenobarbitalu. Wykluczono inne przyczyny napadów drgawkowych i po odstawieniu lewofloksacyny nie obserwowano dalszych napadów, chociaż odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe i zapalenie płuc mogły predysponować kobietę do uogólnionych napadów drgawkowych, które ostatecznie wywołała lewofloksacyna [28]. Kushner i wsp. przedstawili również dwa przypadki tego powikłania u pacjentów geriatrycznych. Pierwszy dotyczył 75-letniej kobiety, u której podczas hospitalizacji po otrzymaniu trzech dawek doustnej lewofloksacyny wystąpiły drgawki. Miesiąc później podano jej cyprofloksacynę, po której ponownie wystąpił napad drgawkowy. Drugi przypadek to 74-letnia hospitalizowana kobieta, u której po pięciu dawkach leku wystąpiły drgawki. W chwili wystąpienia napadu u chorej nie występowały zaburzenia równowagi elektrolitowej, a wywiad nie potwierdził występowania drgawek w przeszłości [29].

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia drgawek po leczeniu fluorochinolonami jest większe. Z literatury wynika, że u pacjentów z napadami wywołanymi chinolonami występują czynniki ryzyka, takie jak padaczka lub napady padaczkowe w wywiadzie, uraz mózgu, choroby OUN, niewydolność nerek lub wątroby w wywiadzie, nadmierne dawki leku, zaburzenia elektrolitowe oraz interakcje [27,30-31]. Fluorochinolony mogą wywoływać drgawki poprzez hamowanie wiązania kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) z receptorem GABA. [31,32]. Akahane i wsp. zastosowali baklofen, agonistę receptora GABA_B do hamowania napadów wywołanych lewofloksacyną i ciprofloksacyną w modelach eksperymentalnych, potwierdzając, że fluorochinolony oddziałują głównie przez ten typ receptora [33]. Leki te aktywują również receptor N-metylo-D-asparaginianu (NMDA), co prowadzi do obniżenia progu drgawkowego [34]. Fluorochinolony mogą łatwo przenikać przez barierę krew-mózg, co wyjaśnia tak krótki odstęp między podaniem leku a wystąpieniem napadów padaczkowych [27,34].

Podsumowanie

Opisany przypadek przypomina o rzadkim działaniu niepożądanym tramadolu i lewofloksacyny

– napadach drgawkowych, które mogą mieć poważne i potencjalnie zagrażające życiu konsekwencje, jeśli nie zostaną rozpoznane i leczone. Potwierdza również, że powikłanie to może wystąpić także u osób nie chorujących na padaczkę, stosujących leki w rekomendowanych dawkach dobowych oraz bez współistniejących chorób ośrodkowego układu nerwowego. Czynnikiem ryzyka tego działania niepożądanego związanymi z pacjentem był jego starszy wiek, polekowe napady padaczkowe w wywiadzie oraz równoczesne stosowanie leków mogących wywołać napady drgawkowe.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Marii Magdaleny 14; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Montané E, Santesmas J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(5):178-84.
2. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437-53.
3. Insani WN, Whittlesea C, Alwafi H, Man KKC, Chapman S, Wei L. Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0252161.
4. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):463-73.
5. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):759-70.
6. Larson EA, Accardi MV, Zhong Y, Paquette D, Authier S. Drug-Induced Seizures: Considerations for Underlying Molecular Mechanisms. *Int J Toxicol*. 2021 ;40(5):403-12.
7. Ostroumova TM, Ostroumova OD, Akimova ES, Kochetkov AI. Lekarstvenno-indutsirovannye épilepticheskie pristupy: rasprostranennost', faktory riska, lechenie i profilaktika [Drug-induced seizures: prevalence, risk factors, treatment and prevention]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019;119(11):86-97.
8. Chen HY, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):412-9.
9. Thundiyil JG, Kearney TE, Olson KR. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System. *J Med Toxicol*. 2007;3(1):15-9.
10. Woron J, Wordliczek J. Połączenie tramadolu z deksketoprofenem w praktyce klinicznej – postęp w leczeniu bólu. *LEKARZ POZ* 2017;1:61-7.
11. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=785> (dostęp 15.10.2023).
12. Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *Am J Med*. 2018 Nov;131(11):1382.e1-1382.e6.

13. Labate A, Newton MR, Vernon GM, Berkovic SF. Tramadol and new-onset seizures. *Med J Aust.* 2005;182(1):42-3.
14. Dasgupta HD, Sahoo DP, Brahma D. Low-Dose Tramadol-Induced Seizure: A Case Report. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics.* 2022;13(2):203-6.
15. Beyaz SG, Sonbahar T, Bayar F, Erdem AF. Seizures associated with low-dose tramadol for chronic pain treatment. *Anesth Essays Res.* 2016;10(2):376-8.
16. Boostani R, Derakhshan S. Tramadol induced seizure: A 3-year study. *Caspian J Intern Med.* 2012;3(3):484-7.
17. Khater AH, Sobhy MH, Said HG, Kandil A, Reda W, Seifeldin AF, Moustafa R, Elassal MA, Kamel EM. Latarjet Procedure for Anterior Shoulder Instability Due to Tramadol-Induced Seizures: A Multicenter Study. *Am J Sports Med.* 2016;44(4):957-62.
18. www.urpl.gov.pl (dostęp 15.10.2023)
19. Lagard C, Chevillard L, Malissin et al. Mechanisms of tramadol-related neurotoxicity in the rat: Does diazepam/tramadol combination play a worsening role in overdose? *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2016, 310, 108–19.
20. Fujimoto Y, Funao T, Suehiro K et al. Brain serotonin content regulates the manifestation of tramadol-induced seizures in rats: Disparity between tramadol-induced seizure and serotonin syndrome. *Anesthesiology* 2015, 122, 178–89.
21. Lagard C, Vodovar D, Chevillard L, et al. Investigation of the Mechanisms of Tramadol-Induced Seizures in Overdose in the Rat. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(10):1254.
22. García-Quetglas E, Azanza JR, Sádaba B, Muñoz MJ, Gil I, Campanero MA. Pharmacokinetics of tramadol enantiomers and their respective phase I metabolites in relation to CYP2D6 phenotype. *Pharmacol Res.* 2007;55(2):122-30.
23. Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *Am J Med.* 2018 Nov;131(11):1382.e1-1382.e6.
24. Czech AK, Chłosta PL. 10 faktów O Lewofloksacynie . *J EBM* 2022, 15, 324-6.
25. Hakko E, Mete B, Ozaras R et al. Levofloxacin-induced delirium. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:158–159.
26. Bellon A, Perez-Garcia G, Coverdale JH, Chacko RC. Seizures associated with levofloxacin: case presentation and literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(10):959-62.
27. Gervasoni C, Cattaneo D, Falvella FS, et al. Levofloxacin-induced seizures in a patient without predisposing risk factors: the impact of pharmacogenetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(8):1611-3.
28. Famularo G, Pizzicannella M, Gasbarrone L. Levofloxacin and seizures: what risk for elderly adults? *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(10):2018-9.
29. Kushner JM, Peckman HJ, Snyder CR. Seizures associated with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother.* 2001;35(10):1194-8.
30. Christ W. Central nervous system toxicity of quinolones: human and animal findings. *J Antimicrob Chemother.* 1990;26 Suppl B:219-25
31. Agbaht K, Bitik B, Piskinpaşa S, Bayraktar M, Topeli A. Ciprofloxacin-associated seizures in a patient with underlying thyrotoxicosis: case report and literature review. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47(5):303-10.
32. Neame M, King C, Riordan A, Iyer A, Kneen R, Sinha I, Hawcutt DB. Seizures and quinolone antibiotics in children: a systematic review of adverse events. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(2):60-4.
33. Akahane K, Kato M, Takayama S. Involvement of inhibitory and excitatory neurotransmitters in levofloxacin- and ciprofloxacin-induced convulsions in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(9):1764-70.
34. Bellon A, Perez-Garcia G, Coverdale JH, Chacko RC. Seizures associated with levofloxacin.