

Нейротоксичность лекарств

Постников С.С.^{1,2}, Костылева М.Н.^{1,2}, Грацианская А.Н.^{1,2},
Ермилин А.Е.^{1,2}, Строк А.Б.^{1,2}, Шатунов С.М.¹

¹ — ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

² — ФГБУ РДКБ МЗ РФ, г. Москва

Резюме. Нейротоксичность — нередкое явление при применении лекарственных средств многих терапевтических классов. Проявления нейротоксичности варьируют от ототоксичности, висцеральной нейропатии и нейромышечной блокады (поражение периферической нервной системы) до нарушения сознания, неспецифической энцефалопатии, судорог и неконвульсивного эпилептического статуса (поражение центральной нервной системы). В статье приведены предрасполагающие факторы нейротоксичности, а также механизмы её развития. На примере нейроактивных лекарств (антиконвульсанты, анестетики и психотропные средства) рассмотрено их воздействие в антенатальном периоде и во время кормления грудью. В постнеонатальном периоде заметную роль в оказании нейротоксического эффекта играют антибиотики, в частности β-лактамы и фторхинолоны.

Ключевые слова: нейротоксичность, антиконвульсанты, психотропные средства, анестетики, антибиотики, беременность, кормление грудью, фетальный антиконвульсантный синдром

Neurotoxicity of drugs

Postnikov S.S.^{1,2}, Kostyleva M.N.^{1,2}, Gratsianskaya A.N.^{1,2},
Ermilin A.E.^{1,2}, Strok A.B.^{1,2}, Shatunov S.M.¹

¹ — FGBOU RNIMU, named after N.I. Pirogov, Moscow

² — FGBU RDKB Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract. Neurotoxicity is not uncommon in use of the drugs in many therapeutic classes. Manifestations of neurotoxicity vary from ototoxicity, visceral neuropathy and neuromuscular blockade (defeat of the peripheral nervous system) to impaired consciousness, nonspecific encephalopathy, seizures and non-convulsive epileptic status (central nervous system damage). The article presents predisposing factors of neurotoxicity, as well as the mechanisms of its development. On the example of neuroactive drugs (anticonvulsants, anesthetics and psychotropic drugs) their effect in the antenatal period and during lactation is examined. In the post-neonatal period antibiotics play an important role in the neurotoxic effect, in particular, β-lactams and fluoroquinolones.

Keywords: neurotoxicity, anticonvulsants, psychotropic agents, anesthetics, antibiotics, pregnancy, breast-feeding, fetal anticonvulsant syndrome

Автор, ответственный за переписку:

Грацианская Анна Николаевна — доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; e-mail: annagrats@rambler.ru

Введение

История изучения нейротоксичности лекарственных средств (ЛС) началась в ранние 90-е годы XX века, когда *Turner* описал побочный эффект бромидов в виде седации, снижения когнитивности и аффективных проявлений.

С тех пор внимание к этой проблеме только усилилось, во-первых, ввиду её важности, а, во-вторых, в связи с колоссальным ростом лекарственного рынка и многочисленности лекарственных средств, у которых был отмечен нейротоксический эффект — антибиотики, глюкокортикостероиды, противовирусные средства, статины, антипсихотики, антиконвульсанты, анестетики [1—4].

Общей встречаемости нейротоксичности лекарств, вероятно, быть не может ввиду огромного разрыва между описанием отдельных случаев, например, от генерализованных судорог при передозировке лидокаина [5], до значительной частоты депрессивных расстройств (40%) и суицидальных мыслей (47%) у антиконвульсантов [6]. Мешает общей статистике и разнообразию проявлений нейротоксичности лекарствен-

ных средств: изменение вкуса, поражение зрительного нерва, делирий, психотические реакции и достаточно высокий уровень смертности (12—26%) от неврологических осложнений пациентов после трансплантации костного мозга, большая часть которых (64,7%) вызвана кровоизлияниями или ишемией мозга [7, 8].

Предрасполагающие факторы

Прежде всего это способность лекарственных средств проникать и накапливаться в ЦНС, определяемое состоянием гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), в частности, экспрессией (генетическим полиморфизмом) транспортёра органических анионов (ОАТ 1,3 и 1A2); липофильностью препарата (соотношением концентрации СМЖ:плазма) и эффективностью работы эвакуаторных систем ЦНС. Последних несколько: Р-гликопротеин; белок, определяющий резистентность к раку груди (BCRP) и протеин-2, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP-2).

Усиливает вероятность нейротоксичности лекарственных средств почечная и (или) печёночная недостаточность с нарушением элиминации, отяго-

щённый анамнез по нейропсихическим заболеваниям и фоновые структурные аномалии головного мозга. При этом особо отмечается склероз гиппокампа. Кроме того, поскольку влияние лекарственных средств на мозг может начаться ещё антенатально и продолжиться в период кормления грудью, то будут иметь значение такие фармакокинетические характеристики лекарственных препаратов, как их способность пересекать плаценту, а в последующем накапливаться в грудном молоке.

Но, главным предрасполагающим фактором нейротоксичности лекарственных средств у детей является их незрелый, но интенсивно развивающийся мозг, с наиболее ранимым периодом — от 6 мес гестации до первых нескольких лет постнатальной жизни [9].

Рассмотрим, прежде всего, нейротоксические последствия применения тех лекарственных средств, которые и предназначены для воздействия на ЦНС — антиконвульсанты и анестетики.

Антиконвульсанты (АК)

Несмотря на длительную историю применения фенобарбитала (>100 лет), фенитоина (>75 лет) и газовых анестетиков — галотан, изофлюран (>50 лет), их влияние на развитие мозга всё ещё плохо изучено. По этой причине применение этих и других нейроактивных лекарственных веществ во время беременности и в младенчестве является одной из острых проблем неонатологии, неврологии и клинической фармакологии [10].

Это особенно актуально с учётом роста за последние 10 лет числа беременных женщин, больных эпилепсией, и увеличения количества АК. Только в США ежегодно рождают детей более 30 000 больных эпилепсией женщин. При этом надо учесть и то, что АК применяются у беременных для лечения не только эпилепсии, но и других заболеваний — нейропатической боли, мигрени, биполярных психических расстройств [11].

Все АК тератогенны в той или иной степени. Однако их тератогенность связывается, прежде всего, с большими (старыми) препаратами (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и, особенно, вальпроаты), значительно сокращаясь или вовсе убывая у более новых АК — леветирацетам, ламотриджин, топирамат [12].

В целом частота пороков развития (включая ЦНС) у детей, рождённых от матерей, принимавших АК, составляет примерно 4—6% против 2—4% у не принимавших эти препараты.

Хотелось бы отметить при этом, что принятое в литературе посиндромное деление пороков в привязке к какому-нибудь антиконвульсанту (фенитоиновый, фенобарбиталовый, карбамазепиновый и т.п. синдромы) нам кажется (как и Schmidt D., 1992 г.) не вполне оправданным ввиду недостаточной их специфичности. Во всех случаях это набор одних и тех же (в разных сочетаниях) стигм дисэмбриогенеза и поэтому более уместным мы бы считали название «*фетальный антиконвульсантный синдром*» [13].

Риск тератогенности АК (категория D по классификации FDA), помимо упомянутых в начале статьи факторов, во многом определяется особенностями фармакокинетики лекарственных средств у беременной и плода. И здесь надо выделить фетонегативные и фетопротективные факторы (табл. 1).

В условиях приёма беременной лекарственных средств плацента является элиминирующим органом, а плод становится невольным восприимчивым, объектом лечения, но его развивающийся мозг мало приспособлен для противодействия лекарственным препаратам.

Но существуют у беременной и внутриутробного ребёнка также контрнегативные, фетопротективные механизмы по отношению к принимаемым лекарственным средствам и их немало.

Допустимо, что названные фетопротективные механизмы и умелые действия врача в состоянии в большинстве случаев предотвратить или ослабить тератогенное действие АК. Предполагается также существование генотипа, особо чувствительного к тератогенному влиянию АК [15]. Так, по данным [11], только 6% беременных женщин с эпилепсией, лечившихся несколькими АК, рожают детей с большими пороками (включая микроцефалию и дефект нервной трубки) и 3,7% женщин, получавших монотерапию. Помимо оказания тератогенного эффекта у фенобарбитала, были описаны также отдельные случаи абстинентного синдрома у новорождённых. Неонатальный синдром отмены, кроме того, встречался у новорождённых, чьи матери во время беременности принимали антидепрессанты циталопрам или флуоксетин — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Однако не все изменения очевидны при рождении и в этом смысле представляет интерес катамнез детей в возрасте 3 и 4,5 лет, подвергшихся внутриутробно воздействию АК и не имевших при рождении больших пороков. И тут мнения, как это часто бывает, разделились.

По данным, приводимым Gedzelman E. [15], монотерапия фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином, ламотриджином, леветирацетамом не влекла за собой существенных изменений IQ. Более низкие показатели IQ (в том числе снижение оперативной памяти) были выявлены у вальпроатов и имели дозозависимый характер. Эти дети нуждались в дополнительном обучении.

Однако в цитируемых Nie Q. [11] результатах отсроченных исследований говорится о том, что все АК (кроме карбамазепина) влияют на интеллектуальные способности детей, а Turcki S. [16] не делает исключения и для карбамазепина.

Понятным образом когнитивные способности (поведенческий тератогенез) выглядели хуже у детей после политерапии АК беременных.

Ведущая гипотеза объясняет эти нарушения возникающим под влиянием АК апоптоза нейронов и дисфункцией выживших нейроклеток [15]. Подтверждение этой гипотезе было найдено при проведении МРТ головного

Таблица 1

Фетонегативные и фетопротективные факторы

Беременная	Плод
Фетонегативные факторы	
Политерапия и большие дозы антиконвульсантов.	Низкая метаболическая активность печени: <ul style="list-style-type: none"> • биотрансформация диазепам снижена на 30—70%; • окисление фенилгидантоина только до эпоксидов (токсические метаболиты).
Снижение сывороточного альбумина на 20% → увеличение свободной фракции антиконвульсантов.	Снижение насосной функции эндотелиоцитов ЦНС за счёт низкого уровня специфического переносчика лекарственных средств — гликопротеина Р.
Уменьшение толщины плаценты к концу беременности с 25 до 3 мкм → облегчение перехода лекарственных средств к плоду.	
Фетопротективные факторы	
Резкий подъём гормональной активности — индукция метаболической активности печени с увеличением клиренса антиконвульсантов (фенитоин, ламотриджин).	Уровень энзимов (СУР 450) на грамм фетальной и взрослой печени сопоставим: $8,6 \pm 1,7$ нмоль и 10 нмоль, соответственно.
Увеличение почечного кровотока с увеличением элиминации топирамата и леветирацетама в II и III триместрах.	Печень плода составляет 4% от массы тела, а у взрослых 2%.
У фенobarбитала и фенитоина большее сродство к материнским белкам, чем к плодовым — снижение поступления этих антиконвульсантов к плоду	Индукция СУР 450 печени при приеме беременной фенobarбитала.
Префетальный метаболизм: метаболическая активность плаценты (150 ферментов) как метаболический барьер на пути лекарственных средств к плоду.	Система биотрансформации у плода политопна — кроме печени, также надпочечники, гонады, поджелудочная железа, стенка кишки.
Индукция фенobarбиталом ферментов печени.	

мозга у молодых взрослых, подвергшихся пренатально воздействию АК. Были выявлены минимальные морфологические изменения в сером веществе (в сравнении с контрольной группой здоровых того же возраста) в базальных ганглиях и гипоталамусе [16].

Представляет интерес и такой отсроченный эффект АК (фенитоина), также связанный с нервной системой (на этот раз периферической), как развитие нейробластомы у детей с признаками гидантоинового синдрома [17].

Лактация и АК, психотропные препараты (антидепрессанты, антипсихотики). Практически все АК в той или иной степени проникают в грудное молоко, если кормящая мать постоянно их принимает. Однако выраженная нейротоксичность связывается только с барбитуратами и проявляется седативным эффектом: повышенная сонливость, вялое сосание, мышечная гипотония, плохая прибавка в массе тела. Рекомендательный в таких случаях отказ от грудного вскармливания может сопровождаться развитием у ребёнка абстинентного синдрома: резкая возбудимость, бессонница, тремор, постоянный крик [12].

Антидепрессанты

1. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Препаратом первого выбора рекомендуют пароксетин или сертралин, создающий низкие концентрации в грудном молоке и сыворотке ребёнка и ассоци-

ирующиеся с минимальным количеством побочных эффектов — повышенная раздражительность, беспокойство, нарушение сна.

Флуоксетин не рассматривается в качестве препарата выбора при лактации из-за длительного периода полувыведения (особенно активного метаболита) и способности накапливаться в крови новорождённого с угрозой развития тяжёлых неврологических осложнений (кома у ребенка, мать которого принимала препарат во время беременности и в период кормления грудью).

2. Трициклические антидепрессанты (ТЦА).

В группе ТЦА наиболее изученными и безопасными препаратами считаются нортриптилин и имипрамин, создающие ничтожные концентрации в крови грудного ребёнка. Кормящей грудью женщине не рекомендуется принимать доксепин из-за наличия у него метаболита длительного действия и способного вызвать у ребёнка выраженный седативный эффект и угнетение дыхания.

Антипсихотики

1) Препараты I поколения (например, хлорпромазин и флуфеназин) способны к кумуляции с оказанием седативного эффекта у грудного ребёнка. А вот галоперидол относится к числу достаточно безопасных, хотя и отмечается в отдельных случаях замедление темпов психомоторного развития.

2) Атипичные антипсихотики. Рисперидон (из-за повышенного риска экстрапирамидных расстройств), а клозапин (из-за способности накапливаться в грудном молоке при длительном приёме и вызывать повышенную сонливость, отставание в речевом развитии и даже судороги) не рекомендуется женщинам в период кормления грудью.

Сведения об оланзапине противоречивы, хотя считается, что риск от его применения в период лактации может превышать пользу.

Достаточно безопасным считается кветиапин (в монотерапии), создающий низкие концентрации в молоке и соответственно в крови ребёнка, что и обуславливает его хорошую переносимость [13].

Анестетики

При проведении общего обезболивания роженицы в случае патологических родов у новорождённого может развиваться синдром угнетения ЦНС («анестезированный ребёнок»). При использовании в/в препаратов для обезболивания (пропофол, кетамин) их элиминация зависит от биотрансформации в печени и экскреции через почки. Поскольку обе функции у новорождённых (особенно недоношенных) не полностью развиты, то время, требуемое для выведения этих анестетиков (и соответственно выхода из состояния анестезии) может быть более длительным, чем в случае применения ингаляционных средств — закись азота, севофлуран, галотан [14].

Вместе с тем однократное и непродолжительное (менее часа) воздействие как в/в, так и ингаляционных анестетиков, скорее всего, не способны вызвать серьёзных нейротоксических последствий.

Однако FDA предупреждает, что седация или общее обезболивание, длящееся более 3 ч или осуществляемое многократно в критический период развития мозга (последний триместр беременности и первые три года постнатального периода) ассоциировано в последующем с нарушением когнитивных функций (долговременная память, обучаемость) у ребёнка, что обусловлено гибелью нейроцитов [18].

Поскольку нейрогенез в отдельных областях мозга продолжается всю жизнь, то с окончанием критического периода в развитии мозга не заканчивается негативное влияние на него лекарственных средств. Так, по данным [19], клиническая картина злоупотребления психоактивными веществами у детей школьного возраста в 76,2% случаев характеризуется снижением интеллектуально-мнестических функций. Более широким спектром нейропсихических нарушений обладают антиконвульсанты и здесь выделяется фенобарбитал. Подавляя эпилептиформную активность, АК воздействуют также на области мозга, вовлечённые в процессы памяти, обучения и регуляции эмоциональных реакций через ГАМК, — серотонин, — и антиглутаматергические механизмы [12].

К сожалению, нейротоксичность не ограничивается приёмом только нейроактивных препаратов. Лекарств, чьими побочными эффектами является поражение (той или иной степени и вида) центральной или периферической нервной системы, достаточно длинный список. Остановимся на некоторых группах из этого списка более подробно.

По данным итальянских авторов [20], большинство нежелательных реакций (в том числе нейротоксических) развивалось при применении антибиотиков. Возможно это — не случайно, ведь многие из них, например, β -лактамы и фторхинолоны используются для лечения менингита, а значит должны хорошо проникать через ГЭБ и накапливаться в СМЖ и мозге.

β -лактамы

Нейротоксичность, ассоциированная с этой группой антибиотиков, разнообразна: энцефалопатия, нарушение ментального статуса, миоклонус, судороги, порхающий тремор, неконвульсивный статус эпилептикус.

Механизм:

- Концентрационно-зависимый конкурентный антагонизм мозговой γ -аминобутировой кислоты (GABA) — главного ингибиторного нейротрансмиттера.
- Индукция высвобождения цитокинов, включая TNF- α , который может оказывать прямую церебральную токсичность.
- Увеличение глутаматергической активности.

Предрасполагающие факторы:

- большие дозы;
- почечная недостаточность с увеличением соотношения концентрации СМЖ/кровь до 34—45% при обычных 10%;
- фоновые аномалии ЦНС [21, 22].

Фторхинолоны

Спектр нейропсихических нарушений при применении этой группы антибиотиков также достаточно широк: транзиторные психозы, инсомния, тревожность, депрессия, головная боль, очень редко (0,9—2%) встречаются судорожные реакции, главным образом у лиц с судорожной готовностью или как следствие неблагоприятного взаимодействия с другими лекарственными средствами (эуфиллин, имипенем, метронидазол).

Механизм этих осложнений видится в противодействии фторхинолонов связыванию γ -аминомасляной кислоты со своим рецептором.

Отмечается, что способность фторхинолонов проникать в ЦНС не всегда коррелирует с потенциальной эпилептогенностью. Так, например, офлоксацин, чья концентрация в СМЖ составляет 50% от сывороточной, менее нейротоксичен, чем ципрофлоксацин, у которого этот показатель вполнину меньше [23—25].

И последнее. Уже говорилось выше о значении генетических факторов, возраста и дозы лекарственных средств в возникновении нейротоксичности. Несколько примеров-напоминаний о препаратах из других терапевтических групп.

Нафазолин (Нафтизин) — средство для лечения ринита — противопоказан детям до 1 года в концентрации 0,05% и до 18 лет в концентрации 0,1%. Вследствие резорбции из носовой полости (из-за ошибочного применения у детей первого года жизни) оказывает выраженный нейротоксический эффект — тяжёлое угнетение ЦНС (собственные неопубликованные данные).

Пропофол — наркотическое неингаляционное средство для поддержания анестезии и обеспечения седации у больных, находящихся на ИВЛ. Вследствие быстрого (через 30—60 с) наступления эффекта и поддержания седации в течение всего периода инфузии считается идеальным средством в анестезиологии. Однако превышение дозы выше 4 мг/кг/ч и длительности инфузии более 48 ч сопровождается рабдомиолизом, почечной недостаточностью и утратой сознания вплоть до глубокой комы [26].

Винкристин — противоопухолевый препарат расти-

тельного происхождения. К особенностям его фармакокинетики относится активная биотрансформация в печени с участием ферментов системы цитохрома P450 — CYP3A4 и CYP3A5. У кавказских народов наблюдается высокая частота (80%) полиморфизма CYP3A5 с резким снижением метаболизма винкристина в случае его применения и развитием висцеральной нейропатии — паралитической кишечной непроходимости [27].

Таким образом, нейротоксичность нередкое явление при применении лекарственных средств многих терапевтических классов, варьируя от ототоксичности, висцеральной нейропатии и нейромышечной блокады до нарушения сознания, неспецифической энцефалопатии, судорог и неконвульсивного эпилептического статуса.

Популяционный риск нейротоксичности, ассоциированной с различными классами лекарственных средств, включает полярные возрастные группы, тяжесть заболевания, этногенетические особенности, печеночную или почечную недостаточность, фоновые нейropsychические заболевания.

Учёт этих обстоятельств поможет хотя бы в ряде случаев избежать или смягчить возникновение такого нередко тяжёлого побочного эффекта лекарственных средств, как нейротоксичность.

Литература

1. Mira Harrison-Woolrich, Juan Garcia-Quiroga, Jahella Ashton and Peter Herbison "Safety and Usage of Atypical Antipsychotic Medicines in Children" Drug Safety. 2007; 30 (7): 569—79.
2. Tuccori M., Lapi F., Testi A. et al Statin-Associated Psychiatric Adverse Events. Drug Safety. 2008; 31 (12): 1115—23.
3. Toovey S., Rayner C., Prinssen E. et al Assessment of Neuropsychiatric Adverse Events in Influenza Patients Treated with Oseltamivir: A Comprehensive Review. Drug Safety. 2008; 31 (12): 1097—1114.
4. Cham S., Koslik H.J., Golomb B.A. Mood, Personality, and Behavior Changes During Treatment with Statins: A Case Series. Drug Safety – Case Reports. December 2016; 3: 1–13.
5. Rezvani M., Finkelstein Y., Verjee Z., Railton C., Koren G. Generalized seizures following topical lidocaine administration during circumcision: establishing causation. Paediatric drugs. 2007; 9 (2): 125—127.
6. Mula M., Sander J.W. Negative Effects of Antiepileptic Drugs on Mood in Patients with Epilepsy. Drug Safety. July 2007; 30: 7: 555—567.
7. James E. Tisdale, Douglas A. Miller Drug induced diseases. American Society of Health-system Pharmacists. Bethesda. 2010; 179—316.
8. Bleggi-Torres L.F., de Medeiros B.C., Werner B. Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases. Bone Marrow Transplant. 2000; 25 (3): 301.
9. Ikonomidou C.I., Bittigau P., Ishimaru M.J. et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. Science. 2000 Feb 11; 287 (5455): 1056—60.
10. Forcelli P.A. Short- and Long-Term Neurological and Psychiatric Sequelae of Developmental Exposure to Antiepileptic and Anesthetic Drugs. Front Neurol. 2015; 6: 41.
11. Nie Q., Su B., Wei J. et al. Neurological teratogenic effects of antiepileptic drugs during pregnancy. Exp Ther Med. 2016 Oct; 12 (4): 2400—2404. Epub 2016; Aug 29.
12. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. Издательство «Гарант», 2016.
13. Ушкалева Л.В., Ушкалева Е.А. Безопасность психотропных препаратов в период грудного вскармливания. Фарматека. 2013; 1: 55—63.
14. Schmidt D. Anticonvulsants. In: Meyler's side-effects of drugs (Dukes M.N.G., ed.). 12th ed. New York: Elsevier Science Publishers BV 1992; 122—43.
15. Клиническая фармакология при беременности. Под редакцией Х.П. Кьюмерле и К. Брендела. «Медицина», 1987; 1: 193—216
16. Gedzelman E., Meador K. Neurological and psychiatric sequelae of developmental exposure to antiepileptic drugs. Front Neurol. 2012; 3:182. doi:10.3389/fneur.2012.00182.
17. Turcki C.A., Ikonomidou C. Neuropathological sequelae of developmental exposure to antiepileptic and anesthetic drugs. Front Neurol. 2012; 3:120. doi: 10.3389/fneur.2012.00120.
18. Hanson J.W. Teratogen update: fetal hydantoin effects. Teratology. 1986; 33: 3: 349—353.
19. Bosnjak Z.J., Logan S., Liu Y. Recent Insights Into Molecular Mechanisms of Propofol-Induced Developmental Neurotoxicity: Implications for the Protective Strategies. Anesthesia and analgesia. August 2016; 123 (5): 1286—1296.
20. Каширская Е.И. Клинико-биохимическая оценка и прогнозирование здоровья детей, развивающихся под воздействием психоактивных веществ. Автореферат докторской диссертации. Астрахань, 2010.
21. Ferrajolo C., Caruano A., Trifiro G. Pediatric drug safety surveillance in Italian pharmacovigilance network: an overview of adverse drug reactions in the years 2001—2012. Expert opinion on drug safety.2014; 13: Suppl 1: S9—20. Epub2014/08/30.doi:10.1517/14740338.2014.939581PMID:25171155.
22. Durand-Maugard C., Lemaire-Hurtel A.-S., Gras-Champel V. Blood and CSF monitoring of cefepime-induced neurotoxicity: Nine case reports. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012; 67 (5): 1297—9.
23. Bae Kim K.B., Moon Kim S., Park W. et al. Ceftioxone-Induced Neurotoxicity: Case Report, Pharmacokinetic Considerations, and Literature Review. Journal of Korean medical science. 2012; 27 (9): 1120—3.
24. Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике». Логета». М.: 1998.
25. Яковлев В.П., Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Ципрофлоксацин в клинической практике. М.: 2000.
26. Rama K Maganti. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011; 72 (3): 381—93.
27. Постников С.С., Костылева М.Н., Брюсов Г.П. Случай синдрома инфузии пропофола у ребенка 10 лет. Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; 4: 5—10.
28. Renbarger J.L., McCammack K.C., Rouse C.E., Hall S.D. Effect of race on vincristine associated neurotoxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. Pediatric Blood and Cancer. 2008 April; 50 (4): 769—71. PMID:18085684.

ЦИТИРОВАТЬ:

Постников С.С., Костылева М.Н., Грацианская А.Н., Ермилин А.Е., Строк А.Б., Шатунов С.М. Нейротоксичность лекарств // Качественная клиническая практика. — 2017. — №4. — С. 68—72. doi: 10.24411/2588-0519-2017-00032