

# Епилептички статус изазван хлорпромазином – приказ болесника

Драгана Момчиловић-Костадиновић<sup>1</sup>, Периша Симоновић<sup>2</sup>, Душан Колар<sup>1</sup>, Небојша Јовић<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Клиника за неурологију и психијатрију за децу и омладину, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Институт за ментално здравље, Београд, Србија

<sup>3</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Понеки антипсихотични лекови могу имати проконвулзивно и проепилептогено дејство и под одређеним условима изазивају епилептички напад и утичу на електроенцефалографску (ЕЕГ) активност. Епилептички статус, као први епилептички догађај, међутим, изузетно је ретко изазван применом ових лекова.

**Приказ болесника** Код 18-годишње адолесценткиње хлорпромазин је примењен у лечењу анксиозно-фобичног реаговања. У личној анамнези је забележен успорени психомоторни развој, без хроничних болести. Убрзо након увођења неуролептичке терапије у минималним дневним дозама (37,5 mg) јавили су се учестали симетрични, обострани миоклонизми руку и ногу, уз измењено понашање, плачљивост и раздражљивост. Миоклонички епилептички статус је потврђен ЕЕГ прегледом. ЕЕГ запис је показао учестале билатералне епилептиформне пароксизме вишеструких шилака и шилак-талас комплекса. Статус је трајао три и по часа, а прекинут је парентералном применом валпроата и лоразепама.

**Закључак** Увођење хлорпромазина болесници која не болује од епилепсије било је удружено с развојем епилептичке активности, укључујући и епилептички статус. Процена чинилаца ризика за појаву епилептичког напада изазваног хлорпромазином препоручује се код појединих болесника пре увођења овог лека.

**Кључне речи:** хлорпромазин; миоклонички епилептички статус; адолесценти

## УВОД

У литератури је одавно познат утицај психофармака, а посебно антипсихотика, на изазивање не само патолошких промена у електроенцефалографској (ЕЕГ) активности, већ и самих епилептичких напада [1]. Такође је – премда ретко – описана веза појединих неуролептика (оланзапин, миртазапин) с настанком епилептичког статуса [2], па и са смртним исходом [3]. Излагање рисперидону, антипсихотичној политерапији и инхибиторима поновног преузимања серотонина удружено је с ризиком од појаве епилептичких напада код млађих адолесцената, посебно ментално заосталих и са историјом оштећења мозга [4, 5].

У клиничкој пракси се знатно чешће виђају промене у ЕЕГ запису узроковане антипсихотичима него епилептички напади. Код 7% болесника лечених антипсихотичима настају пролазне ЕЕГ промене [6]. Код одраслих болесника са жарашном епилепсијом посебно је истакнута примена хлорпромазина, као осетљивија метода од лишавања спавања међу узорцима настанка ЕЕГ промена [7].

Хлорпромазин припада групи „класичних“ или „типичних“ неуролептика. Типични неуролептици, примењени у терапијским дозама, могу у будном стању изазвати дифузно успорење основне ЕЕГ активности и билатералне пароксизме спорих и оштрих

таласа, а током спавања смањују количину бета активности, амплитуду и трајања времена спавања [8].

Антипсихотични лекови могу снизити конвулзивни праг, чиме повећавају ризик од узроковања напада. Хлорпромазин и клозапин се често наводе као лекови с највећим проконвулзивним и проепилептогеним деловањем [9, 10, 11]. Лекови попут селективних инхибитора преузимања серотонина из серума (SSRIs) имају заштитно дејство, за разлику од клозапина, чија примена двоструко повећава ризик од појаве напада (око 4,5%) [5].

Механизми проконвулзивног дејства антипсихотика су: блокада појединих рецептора (посебно допаминских), деловање „неуростероида“ (који се производе у мозгу), тзв. киндлинг и други [10, 12, 13]. Сматра се да хлорпромазин своје антипсихотично дејство првенствено остварује блокадом DA D2 рецептора у мезолимбичким и мезокортикалним регионима мозга.

Први описи различитих епилептичких напада код болесника који су лечени хлорпромазином наводе се у литератури педесетих година двадесетог века, готово одмах по открићу овога лека [14]. Описан је и епилептички статус са смртним исходом код болесника леченог хлорпромазином [14, 15]. Болесници с историјом операције лезија мозга, психотични болесници с епилепсијом

## Correspondence to:

Dragana MOMČILOVIĆ-KOSTADINOVIĆ  
Klinika za neurologiju i psihijatriju  
za decu i omladinu  
Dr Subotića 6a, 11000 Beograd  
Srbija  
dragana.momcilovic.npk@gmail.com

или забележеним ЕЕГ епилептиформним променама посебно су осетљиви на дејство хлорпромазина [1, 10].

## ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Код 18-годишње адолесценткиње први психијатријски преглед обављен је у Клиници за неурологију и психијатрију за децу и омладину у Београду због свакодневних тегоба у виду отежаног гутања и утиска да ће се храна „залепити за гркљан“, те да ће се при том „угушити“. Сметње нису биле у вези са врстом хране. Годишну дана пре пријема биле су свакодневно заступљене, током целог дана, без дневних флукуација. У почетку незнатне, тегобе су се у наредних пет месеци појачале. Почела је да одбија храну и изгубила је 14 килограма у телесној маси. Претходно су обављена одговарајућа гастроентеролошка и хируршка испитивања, којима је искључена органска природа болести.

У личној анамнези се наводи да је болесница прво дете из прве уредне трудноће и порођаја. Рани психомоторни развој је био благо успорен: проходала је са 18 месеци, а реченице изговарала после друге године. При поласку у школу утврђен је нижи IQ, али је ипак завршила редовну осмогодишњу школу. Алергична је на пеницилин. У породичној историји наводи се податак да је осам година млађа рођена сестра болеснице такође имала успорен психомоторни развој и благу менталну ретардацију. Она је умрла у седмој години током гнојне ангине и парентерално примењиване пеницилинске терапије, када је дошло до повраћања, „трзања тела“ и поремећаја свести, након чега је пала у кому из које се није пробудила.

При првом психијатријском прегледу у Клиници маја 2005. године процењено је да је реч о анксиозном реаговању с фобичним понашањем избегавања хране код адолесценткиње примарно смањених интелектуалних способности. С обзиром на то да је анксиозност достигала психотични ниво и да претходна вишемесечна терапија препоручена у примарној здравственој заштити (комбинација бензодиазепина бромазепама у дневној дози од 3 mg са сулпиридом у дози од 500 mg дневно) није била делотворна, постојећи лекови су обустављени и у терапију је први пут уведен хлорпромазин у укупној дневној дози од 37,5 mg.

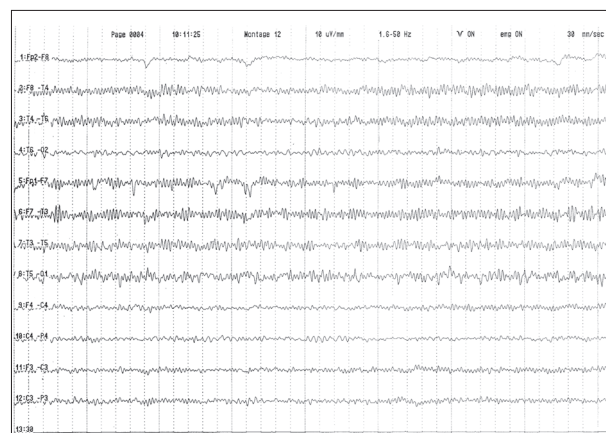
Убрзо по увођењу хлорпромазина код болеснице су најпре примећени трзаји руку, а затим и повремени „загледавања“. Након два дана од почетка примене хлорпромазина, када се посумњало на кризе свести, болесница је упућена неурологу. Тада су приликом прегледа, на дан пријема, запажени учестали симетрични, билатерални миоклонизми руку и ногу, уз измењено понашање, плачљивост и раздражљивост. Болесница никада раније није имала епилептичке нападе. Соматски и неуролошки налаз, изузев урођених недостатака (готско непце, неправилна дентиција, дивергентни страбизам), били су у физиолошким границама.

На пријему у Клинику у психијатријском статусу су запажени конфузност, измењено понашање, анк-

сиозност на психотичном нивоу (страх од угушења, фобично понашање избегавања хране) и субдепресивност. ЕЕГ преглед је показао учестале билатералне епилептиформне пароксизме вишеструких шиљака и шиљак-талас комплекса с клиничким корелатом у виду миоклоничког епилептичког статуса (Слика 1).

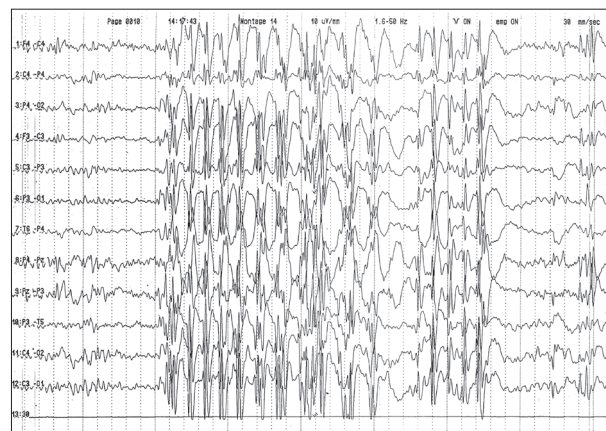
Допунска клиничка и биохемијска испитивања показала су нормалне налазе рутинских лабораторијских анализа крви и урина и нормалан физикални налаз. Неуроофталмолошким прегледом откривена је егзофорија левог ока, уз нормалан мотилитет окулопокретача и нормалан налаз на очном дну. Налаз соматосензорних евоцираних потенцијала (систем средишњег живца руке) био је такође нормалан.

Убрзо по пријему обустављена је терапија хлорпромазином и уведена антиепилептичка терапија (инфузија лоразепама и валпроата). Епилептички статус је потпуно заустављен после више од три сата. Настављена је перорална примена валпроата (500 mg дневно) и лоразепама (3 mg дневно). Контролни ЕЕГ преглед учињен два дана након пријема, обуставе неуролептичке и увођења антиепилептичке терапије, при концентрацији валпроата од 41  $\mu\text{g/ml}$  (референтни терапијски распон 50–100  $\mu\text{g/ml}$ ), показао је само благе неспецифичне промене (Слика 2).



Слика 1. Чести билатерални епилептиформни пароксизми вишеструких шиљака и шиљак-талас комплекса

Figure 1. Bilateral discharges of polyspikes and spike-wave complexes (paroxysms)



Слика 2. Неспецифичне промене у ЕЕГ запису

Figure 2. Nonspecific EEG abnormalities

Болесница је отпуштена кући у добром општем стању. Препоручен је наставак антиепилептичке терапије у амбулантним условима уз предлог да се у даљем психијатријском лечењу неуролептик хлорпромазин више не користи, већ обазриво замени другим леком.

## ДИСКУСИЈА

Познат је утицај психофармака, а посебно антипсихотика, како типичних, тако и нетипичних, на појаву епилептичких напада и на ЕЕГ запис [1]. Инциденција напада се наводи у распону од 0,1% до 1,5% код болесника лечених терапијским дозама најчешће коришћених лекова [11]. Поједини неуролептици (оланзапин, миртазапин) могу, премда ретко, изазвати епилептички статус [2, 3]. Подаци о ранијим епилептичким нападима, истовремено узимање других лекова који снижавају конвулзивни праг, претходна повреда главе, спори метаболизам, брзо увођење и примена већих доза антипсихотика удружени су с повишеним ризиком од развоја епилептичке активности [8, 9,10].

Код болесника који раније нису боловали од епилепсије мање дозе хлорпромазина (до 200 *mg* дневно) могу изазвати епилептичке нападе у 0,3% случајева, а дневне дозе 200–1000 *mg* хлорпромазина у 0,7%. Дозе хлорпромазина веће од 1000 *mg* дневно могу изазвати нападе чак код око 10% болесника који примају овај лек [16]. Типични неуролептици (фенотиазини, тиоксантени и бутирофенони), примењени у терапијским дозама, могу узроковати успорење ЕЕГ основне активности и билатералне пароксизме спорих и оштрих таласа [1, 8].

У раду је приказана 18-годишња девојка која је примљена на болничко лечење због вишечасовног миоклоничког епилептичког статуса изазваног применом хлорпромазина у малим дозама. Лек је преписан због

основног психијатријског поремећаја – анксиозно-фобичног реаговања.

У нама доступној литератури није било сличних приказа миоклоничког епилептичког статуса изазваног хлорпромазином. У приказаном случају реч је о благо ментално заосталој адолесценткињи, без историје епилептичких напада, код које се након примене малих доза хлорпромазина у врло кратком временском интервалу развио епилептички статус као први епилептички догађај. Имајући у виду њену породичну анамнезу (смрт сестре с клиничком сликом менталне ретардације током епилептичких напада испровоцираних парентералном пеницилинском терапијом), занимљиво је претпоставити могућу конституционалну, генетски условљену удруженост менталне ретардације и преостелељности на поједине лекове с проепилептогеним дејством (попут неуролептика и пеницилина), где би се повећана могућност појаве епилептичких напада могла тумачити у склопу неког новог, генетски условљеног синдрома.

Укратко, нежељена дејства психофармака су чешћа код деце и адолесцената с менталном заосталашћу (попут описане болеснице), што захтева примену мањих доза лека. Психотропна политерапија, посебно у тој популацији, повећава ризик за настанак епилептичких напада [4, 15]. Избор антипсихотичног лека би требало да буде заснован на индивидуалној основи, при чему је неопходан опрез и код болесника који немају епилепсију [4]. Потребна су нова истраживања чији ће циљ бити да јасније одреде сложене везе између прага за појаву напада и психотропних лекова [11].

Овај приказ болесника је допринос сагледавању утицаја појединих, најчешће коришћених психофармака у клиничкој пракси, на електрофизиолошку активност мозга, као и сагледавању могућих клиничких последица примене појединих антипсихотика.

## ЛИТЕРАТУРА

- Kumlien E, Lundberg PO. Seizure risk associated with neuroactive drugs: data from the WHO adverse drug reactions database. *Seizure*. 2010; 19(2):69-73.
- Spyridi S, Sokolaki S, Nimatoudis J, Iacovides A, Kaprinis G. Status epilepticus in a patient treated with olanzapine and mirtazapine. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009; 47(2):120-3.
- Wyderski RJ, Starrett WG, Abou-Saif A. Fatal status epilepticus associated with olanzapine therapy. *Ann Pharmacother*. 1999; 33(7-8):787-9.
- Jerrell JM, Hwang TL, Livingston TS. Neurological adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents. *J Child Neurol*. 2008; 23(12):1392-9.
- Steinert T, Baier H, Fröscher W, Jandl M. Epileptic seizures during treatment with anti-depressants and neuroleptics [in German]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2011; 79(3):138-43.
- Benkert O, Hippus H. *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*. Berlin: Springer; 1998.
- Aguglia U, Gambardella A, Le Piane E, De Sarro GB, Zappia M, Quattrone A. Chlorpromazine versus sleep deprivation in activation of EEG in adult-onset partial epilepsy. *J Neurol*. 1994; 241(10):605-10.
- Rowan AJ, Tolunsky E, editors. *Primer of EEG with a Mini Atlas: Influence of Common Drugs on the EEG*. Philadelphia: The Curis Center; 2003. p.81-83.
- Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a Review. *Drugs Today*. 2003; 39(7):551-7.
- Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*. 2007; 21(11):911-36.
- Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf*. 2002; 25(2):91-110.
- Torta R, Monaco F. Atypical antipsychotics and serotonergic antidepressants in patients with epilepsy: pharmacodynamic considerations. *Epilepsia*. 2002; 43:8-13.
- Maurice T, Phan VL, Urani A, Kamei H, Noda Y, Nabeshima T. Neuroactive neurosteroids as endogenous effectors for the sigma 1 receptor: pharmacological evidence and therapeutic opportunities. *Jpn J Pharmacol*. 1999; 81:125-55.
- Liddell DW, Retterstoll N. The occurrence of epileptic fits in leucotomized patients receiving chlorpromazine therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957; 20:105-7.
- Safer D, Magno-Zito J, Dosreis S. Concomitant psychotropic medication for youths. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:438-49.
- Guarnieri R, Hallak JEC, Walz R, Velasco TR, Alexandre Junior V, Terra-Bustamante VC, et al. Pharmacological treatment of psychosis in epilepsy. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004; 26(1):56-60.

## Chlorpromazine-Induced Status Epilepticus: A Case Report

Dragana Momčilović-Kostadinović<sup>1</sup>, Periša Simonović<sup>2</sup>, Dušan Kolar<sup>1</sup>, Nebojša Jović<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Neurology and Psychiatry for Children and Youth, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Institute for Mental Health, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** It is largely known that some antipsychotic agents could have proconvulsive and proepileptogenic effects in some patients and could induce EEG abnormalities as well. However, the association of status epilepticus with certain antipsychotic drugs has been very rarely reported.

**Case Report** A case of an 18-year-old adolescent girl, with chlorpromazine therapy started for anxiety-phobic disorder was reported. Her personal history disclosed delayed psychomotor development. Shortly after the introduction of the neuroleptic chlorpromazine therapy in minimal daily dose (37.5 mg), she developed myoclonic status epilepticus, confirmed by the EEG records. Frequent, symmetrical bilateral myoclonic jerks and altered behavior were associated with bilateral epileptiform dis-

charges of polyspikes and spike-wave complexes. This epileptic event lasted 3.5 hours and it was stopped by the parenteral administration of valproate and lorazepam; she was EEG monitored until stable remission. Status epilepticus as initial epileptic event induced by neuroleptic agent was not previously reported in our national literature.

**Conclusion** Introduction of chlorpromazine to a patient without history of seizures is associated with the evolution of an epileptic activity, including the occurrence of status epilepticus. Clinical evaluation of the risk factors possibly related to chlorpromazine-induced seizure is recommended in individual patients before administering this drug.

**Keywords:** chlorpromazine; myoclonic status epilepticus; adolescents

Примљен • Received: 20/02/2012

Прихваћен • Accepted: 01/08/2012