

## EPILEPTIČNE MANIFESTACIJE KOD AKUTNOG TROVANJA EUTIZONOM

NADA HAMEL-PUŠKARIĆ,  
BOSILJKA VURDELJA i B. BARAC

*Klinika za živčane i duševne bolesti i Interna klinika  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*

*(Primitljeno 29. U 1964)*

Autori prikazuju 11 promatranih slučajeva trovanja Eutizonom u suicidalne svrhe. Dvije bolesnice primljene su na kliniku u epileptičkom statusu, četvero su u akutnoj fazi imali velike epileptičke napadaje, a jedna bolesnica, u kombinaciji s Meprobatom, hipnagogno-halucinatorne fenomene. Ostali su imali više ili manje izražene mučnine, glavobolje, vrtoglavice, psihomotorni nemir, znakove iritacije centralnog živčanog sistema.

Detaljnije su opisane bolesnice s epileptičkim statusom. Jedna od njih uzela je 250 mg/kg lijeka, pokazivala je u okviru statusa i znakove maksimalne ekscitacije živčanog sustava i izašla iz kome tek četvrtog dana. Ova bolesnica je po izlasku iz kome imala polineuritičke smetnje koje su trajale mjesec dana. Druga bolesnica, koja je uzela 166 mg/kg lijeka, imala je seriju epileptičkih napadaja, došla je k svijesti istog dana, ali je imala retrogradnu i anterogradnu amneziju.

Diskutiran je značaj EEG promjena i upoređeni su podaci drugih autora, te spomenuti mogući mehanizam epileptogenog djelovanja hidrata izonikotinske kiseline, kako se spominju u suvremenoj literaturi.

Postoji opsežna literatura o povoljnom terapijskom djelovanju hidrazida izonikotinske kiseline (domaći preparati: Isoniazid »Galenika«, Eutizon »Pliva«) na tuberkulozni proces kao i o mogućim nepoželjnim pojavama nepodnošljivosti lijeka, odnosno o njegovu toksičnom djelovanju na živčani sustav. Kako u domaćoj literaturi ne postoji mnogo podataka o problemu toksičnosti lijeka, a i zbog dijagnostičkih teškoća kod akutnih slučajeva, smatrali smo da je potrebno upozoriti na naša iskustva i podatke iz literature. Poticaj su za ovaj rad dva promatrana slučaja epileptičkog statusa, jedan na Neurološkom odjelu Klinike za živčane i duševne bolesti i jedan na VI odjelu Interne klinike.

Kako se, navjerojatnije, radi o raznim mehanizmima djelovanja lijeka, najbolje je, analogno prema pokusima na životinjama, svrstati toksične pojave u tri grupe: akutne, subakutne i kronične intoksikacije (1). Dok kod akutnog trovanja dominiraju simptomi maksimalne eksciji-

tacije CNS, sve do konvulzija i kome, u kroničnoj fazi su najupadljivije smetnje u funkcioniranju perifernih živaca i vegetativnog sistema.

Akutno trovanje javlja se kod jednokratnog uzimanja veće količine lijeka, najčešće u suicidalne svrhe ili slučajno. Lijek se vrlo brzo resorbira iz gastrointestinalnog trakta, s vrhom krivulje koncentracije u plazmi od 1 do 6 sati nakon uzimanja, te brzo prelazi u tkiva, tako da 4 sata nakon aplikacije jetra sadržava dvostruku do četverostruku koncentraciju od koncentracije u plazmi, mozak dvostruku, a u likvoru se nalazi, otprilike, jedna petina koncentracije u plazmi (2). Iz eksperimenta na životinjama poznato je da, bez obzira na aplikaciju (oralna, supkutana, intravenozna), postoji konstantna latencija između vrha krivulje koncentracije u plazmi i početka konvulzivne aktivnosti; to se тумачи teškoćom u prelazu hematoencefalne barijere, odnosno posrednim djelovanjem nekog toksičnog metaboličkog produkta (1). I izlučivanje lijeka je brzo pa se 47–86 % lijeka nalazi u 24-satnom urinu u obliku izonijazida ili njegovih derivata, manja količina izlučuje se fecesom, a retencija je u organizmu, pretežno u jetri, gotovo neznatna (2).

Lijek je vrlo malo toksičan kod terapijskih doza od 5–10 mg/kg, tj. 6–12 tbl. à 50 mg, odnosno 300–600 mg u dnevnoj dozi na prosječnu tjelesnu težinu od 60 kg. No katkada mogu ove ili nešto veće doze lijeka kod predisponiranih ljudi izazvati nepoželjne pojave, odnosno simptome toksičnog djelovanja na živčani sustav (3, 4). Najčešći simptomi subakutne ili kronične intoksikacije su nemir, promjena ponašanja, besanica, glavobolja, vertigo, hiperrefleksija dubokih refleksa, parestezije, polineuritis i psihoze. Značajno toksično djelovanje lijeka je njegov konvulzivni efekt na CNS, uočen najčešće u fazama akutne intoksikacije. Ako je doza lijeka veća od 200 mg/kg tjelesne težine, onda bezizuzetno nastaju epileptički napadaji, koma i najčešće dolazi do smrti, dok su doze od 100–200 mg/kg pružale veću mogućnost izliječenja. Opisani su smrtni slučajevi zbog epileptičnog statusa nakon jednokratne doze manje od 100 mg/kg, pa čak i slučaj kod malih terapijskih doza od 3 mg/kg kod tuberkuloznog bolesnika koji je u dietinistvu bolovao od epilepsije (4). Zanimljiv je međusobni odnos nekih lijekova prema drugim farmacima: Eutizon, npr. znatno potencira djelovanje nekih cerebralnih analeptika, ali pojačava i produžuje i djelovanje barbiturata (3, 5).

Neki eksperimentalni radovi pripisuju konvulzivni efekt hidrazida izonikotinske kiseline, odnosno izoniazida, njegovu djelovanju na inaktivaciju aminoooksidaze, u smislu serotoninskog efekta, što bi se očitovalo u snižavanju moždanog praga podražljivosti (6). S druge strane se smatra da se akutna toksičnost i epileptogeno djelovanje izonijazida odnosi na slobodnu hidrazinsku grupu i njegov metabolički produkt amonijak (3). Epileptički napadaji izazvani hidrazidom mogli su se u eksperimentu spriječiti ili suzbiti davanjem vitamina B<sup>6</sup> (piridoksina) kao i barbituratima (7, 4).

U proučavanju toksičnosti izonijazida na CNS, odnosno njegove potencijalne mogućnosti izazivanja epileptičkih napadaja, vršena su EEG ispitivanja kod djece i odraslih, koji su bili liječeni izonijazidom kao i eksperimentalna EEG ispitivanja na životinjama. Rezultati proučavanja su govorili da izonijazid već u terapijskim dozama može utjecati na promjene u EEG-u, naročito kod djece (8, 9). Iznijeta je i mogućnost provokativnog djelovanja lijeka u aktivaciji EEG-a. Eksperimentalno utvrđena efektivna aktivirajuća doza, prema nekim autorima, varira kod ljudi od 22–35 mg/kg, ali manja ili veća tolerancija zavisi o individualnoj predispoziciji (6).

U eksperimentima je utvrđeno da hidrazidi snizuju cerebralni prag podražaja na svjetlosne i slušne podražaje: Nakon aplikacije fotostimulatora ili ponavljanog zvuka javljaju se u EEG-u šiljci visokih potencijala uz mioklone trzaje ekstremiteta. Ako je stimulacija produžena, javljali su se epileptički napadaji grand-mal tipa (6). Zanimljivi su i noviji eksperimentalni radovi francuskih autora, koji smatraju da hidrazidi zadiru dublje u epileptogene mehanizme, jer senzibiliziraju inače rezistentne sojeve bijelog miša na audiogene krize, a kod već senzibilnih sojeva snizuju prag podražljivosti za oko 3 puta, kod doze koja ne pokazuje znakove toksičnosti (10, 11).

#### NASI BOLESNICI

1. Bolesnica M. M., 17 g., učenica u privredi, dovedena je 13. I 1964. god. iz škole kolima SHP, jer se počela čudno ponašati, postala je pospana i nije se dala probuditi. Prije toga je spomenula kolegicama da je popila neke tablete. Zbog sumnje na intoksikaciju primljena je na VI odjel Interne klinike. Kod dolaska je u komi, a uskoro dobiva veliki epileptički napad, koji se ponavlja nakon desetak minuta. Pri dolasku, oko 15 sati, zjenice su vrlo široke, reakcije na svijetlo naznačene, vlastiti refleksi mogu se izazvati, povremeno i abdominalni. Šija slobodna. Fokalnih neuroloških znakova nema. RR = 150/60, T = 37° C.

Veliki epileptički napadaji postaju sve češći, ponavljaju se svakih 3–5 minuta. Zbog pogoršanja općeg stanja, bolesnica se dalje liječi u suradnji internista, anesteziologa i neurologa. Napadi imaju promjenljiv početak: adverzivni prema jednoj ili drugoj strani, s pogledom okrenutim gore, trzajem facijalne muskulature, grčnjem jedne ili druge ruke i sl. Aplicira se atropin i kemital 1 g, na to se nadovezuje infuzija vitamina B<sub>1</sub> i B<sub>6</sub> s glukozom. Povremeno se potpomaže disanje kisikom pod tlakom na masku, uz aspiraciju. U međuvremenu se doznaje da je bolesnica uzela oko 300 tbl. Eutizona, kojim se liječi njezin otac zbog tuberkuloze pluća. Rekonstrukcijom se ustanovljuje da je pacijentica uzela lijek u suicidalne svrhe poslije 12 sati. Nakon kemitala grčevi postaju nešto rjeđi, no ponavljaju se nakon 20, pa 15 i sve manje minuta, tako da se do 17 sati u tri navrata ponavljaju injekcije feno-

barbiton natrija à 0,22 i. m. Koma se, međutim produbljuje, vlastiti i abdominalni refleksi nestaju, a javlja se Babinskijev refleks obostrano.

Oko 18 sati napadaji postaju ponovo češći, javljaju se svakih 3-5 minuta, opće stanje se pogoršava, temperatura raste na 40° C. Napadi i dalje imaju promjenljiv fokalni početak, ali se u intervalima javljaju koreiformni pokreti lica i ekstremiteta pa i balistički pokreti u gornjim udovima. Radi osiguranja respiracije uvodi se gumeni tubus uz povremenu aspiraciju. Nastavlja se infuzija fiziološke otopine, a u vremenskom razmaku do 19 sati aplicira se još u tri navrata fenobarbiton natrij. Napadi ne postaju rjeđi, već se javljaju mioklonički trzaji u mišićima udova, osobito gornjih, u nepravilnim razmacima od po 15-30 sek., katkada bilateralno sinhrono.

Zbog intenziteta napada i prijetnje respiraciji bolesnica se dogovorno premješta u Respiratorni centar Bolnice za zarazne bolesti. U daljem toku u Respiratornom centru napadi prestaju, ali duboka koma perzistira, disanje postaje nepravilno (Biot) pa je u toku noći izvršena tracheotomia media. Idući dan bolesnica je još uvijek u komi, a dan nakon toga konzilijarni neurolog nalazi da se bolesnica nalazi u soporu, s tromijim reakcijama zjenica, hipotoničnom muskulaturom, odsutnim patelarnim i Ahilovim refleksom i prisutnim refleksom bijega obostrano. Trećeg dana po otrovanju izvršena je lumbalna punkcija s kvantitativnom analizom Eutizona pa je nađena količina od 1,16 mg %.

Tek četvrtog dana s bolesnicom se može uspostaviti kontakt, pa se sada kod ponovljenih pregleda uočuje amnezija za događaje koji su prethodili dolasku u bolnicu, a neurološki se nalaze znakovi polineuropatije: bolna osjetljivost perifernih živaca, arefleksija, hipestezija na potkoljenicama za površinske kvalitete osjeta. Nakon 17 dana boravka u Bolnici za zarazne bolesti bolesnica se premješta na Internu kliniku, gdje se vrše kontrolne pretrage. EEG je pokazivao lagane difuzne promjene, a ostali laboratorijski nalazi bili su uredni. Bolesnica je otpuštena kući mjesec dana nakon incidenta s vrlo malim znakovima polineuropatije, koji u daljem toku potpuno nestaju.

2. Bolesnica Z. N., 19 god., polukvalificirana švelja, sada bez namještenja. Živi u nesređenim obiteljskim prilikama. Otac alkoholičar, grub; majka teški nepokretni bolesnik zbog plućnog procesa, navodno karcinoma. Mlāda sestra polazi osmogodišnju školu.

21. II 1964. god. dovedena je u 15,30 sati u komi u ambulantu Internu kliniku bez pratnje i anamnestičkih podataka, osim napomene liječnika da se možda radi o intoksikaciji, jer su kraj nje nađene 2 prazne bočice Eutizona. Dovezена je u bolnicu pošto su je susjedi našli u nesvijesti s grčevima. Kako je bolesnica i dalje dobivala epileptičke napadaje grand-mal tipa, primljena je na Kliniku za živčane i duševne bolesti.

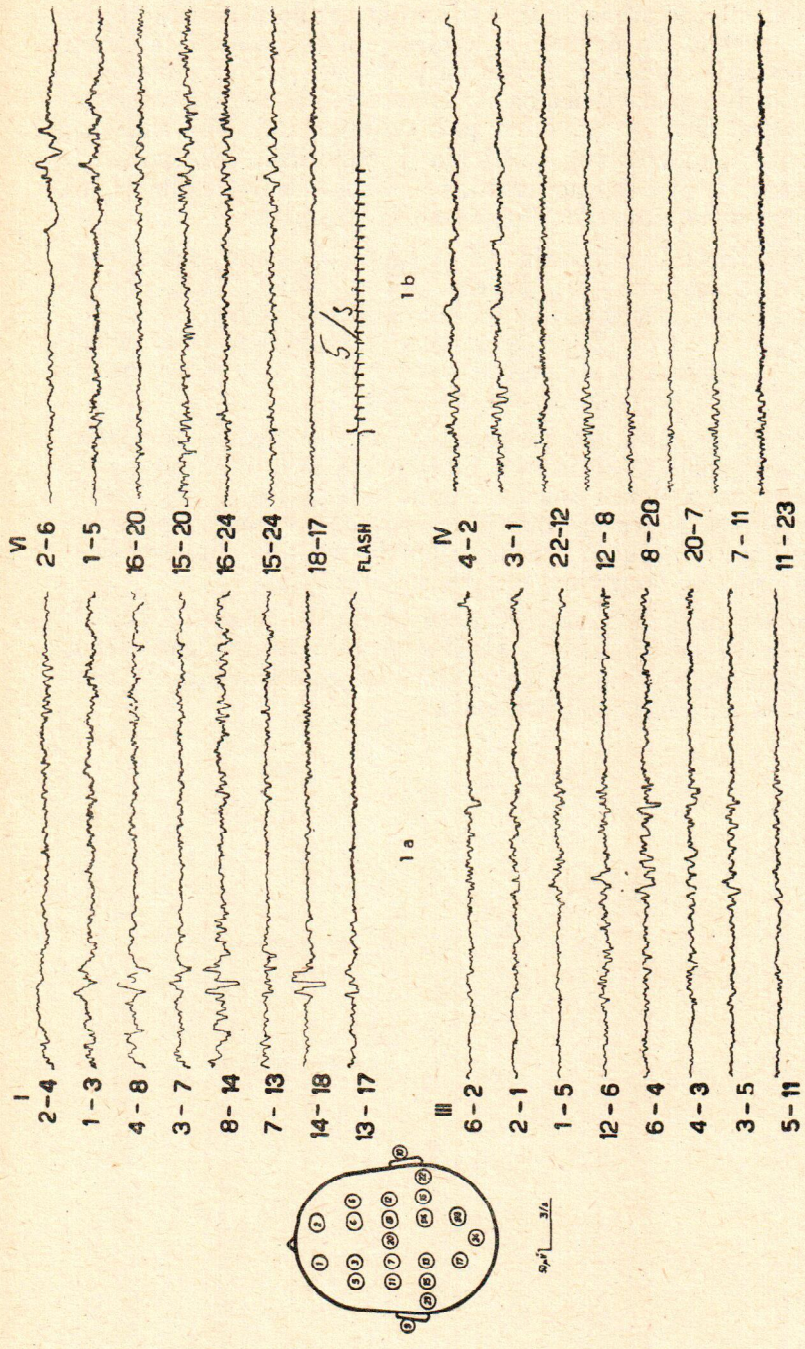
Do dolaska u bolnicu imala je, navodno, desetak epileptičkih napadaja poslije kojih nije dolazila k svijesti. U neurološkom statusu, nije

nakon napada, bilo abnormalnosti, a i kardiovaskularni sistem je bio uredan. RR = 160/80. Po dolasku, bolesnica je odmah dobila injekciju fenobarbiton-natrija. Imala je u roku od pola sata još dva epileptička napadaja, pa je doza ponovljena, na što su napadaji prestali, a bolesnica je mirno spavala. Oko 20 sati došla je k svijesti, ali je bila smetena, dezorijentirana, inkoherentnog mišljenja i motorički vrlo nemirna. Verbalni kontakt se nije mogao uspostaviti. Zbog nemira dobila je još jednu ampulu fenobarbitona, na što se smirila i zaspala.

Idućeg dana nije bilo napadaja, ali je bila jako somnolentna, dezorijentirana, psihomotorno jako kočena. RR = 120/90. Treći dan je verbalni kontakt bio moguć, ali je još bilo izraženo psihomotorno kočenje. Postojala je retrogradna i anterogradna amnezija, kako za događaj, tako i za vrijeme od 2 dana nakon dolaska k svijesti. Amnezija je trajala još 3. III, prilikom otpusta s klinike.

Na kontrolnom pregledu 25. III bolesnica se sjeća da je navedenog dana oko 12 sati popila 2 bočice tbl. Eutizona, tj. 200 tbl. à 50 mg. U toku od mjesec dana nakon suicida ona se osjeća dobro. Nije imala nikakvih nesvjestica i grčeva, samo joj se pojačalo znojenje ruku. Bolesnici je učinjen EEG drugog i sedmog dana boravka na klinici i nakon mjesec dana prilikom kontrolnog pregleda (vidi slike).

Naknadno smo analizirali sve slučajeve trovanja Eutizonom koji su bili liječeni na VI odjelu Interne klinike od 1958. god. U priloženoj tablici prikazane su količine uzetog lijeka i vrijeme trovanja, te simptomi i vrijeme nastanka velikih napada.



2

1. a. Bilateralno sinhrono izbijanje nepravilne theta i delta aktivnosti, uz poliritmicku osnovnu aktivnost nižih nepravilnih amplituda.  
 b. Na fotostimulaciju postoji tendencija supharmoničnog »driving« odgovora uz postkonvulzivni efekt na kraju stimulacije.
2. Paroksizmalna izbijanja su sada rjeđa. Osnovna aktivnost je mirnija i bolje organizirana.
3. Jasna tendencija normaliziranja osnovnog ritma uz residualne paroksizmalno diritmičke promjene.

3

Tablica 1.

## Prikaz ostalih slučajeva trovanja Eutizonom UI odjela Interne klinike

3. G. K., 32 god., m., 200 tbl. (17 h)	9.-13. VI 1958. Kod dolaska (20 h) jedan <i>veliki napadaj</i> nakon 21 dolazi k svijesti.
4. P. B., 16 god., ž., 80 tbl.	19. VI 1958. Bcz simptoma. Nakon ispiranja želuca otpuštena.
5. P. E., 31 god., ž., 100 tbl.	14.-16. VIII 1958. Glavobolje, lupanje srca, opća slabost.
6. K. B., 27 god., ž., 100 tbl. (?)	21.-25. IX 1958. Mučnina, vrtoglavica, lupanje srca - ne sjeća se kako je dovedena na kliniku. U 13,15 <i>veliki napadaj</i> .
7. M. B., 29 god. ž., 40-60 tbl.	27.-29. XI 1958. Smetena, bezvoljna.
8. P. B., 16 god., ž., 100 tbl. (8,30 h)	4.-8. VI 1961. Oko 9,30 tri <i>generalizirana</i> napada.
9. N. M., 33 god., ž., 200 tbl. (19 h)	24. IV-3. V 1962. Oko 19,30 opća slabost s mučnina- ma i vrtoglavicom. Oko 20,30 dva <i>generalizirana</i> napada.
10. P. S., 49 god., ž., 200 tbl. Eutizon + 8 tbl. Meprobatom	10.-26. IV 1963. Psihomotorno uzbuđenje, hipnagogne halucinacije, vrlo živahni refleksi.
11. M. Z., 34 god., ž., 100 tbl.	13.-15. I 1964. pola sata nakon uzimanja vrtogla- glavica, trganje u rukama i noga- ma. Kod dolaska somnolentna, jake glavobolje, blefarospazam, grima- siranje.

## DISKUSIJA

Prikazano je 11 slučajeva trovanja Eutizonom u suicidalne svrhe s manje poznatim posljedicama izbijanja epileptičkih manifestacija. Dva slučaja odlikovala su se naročitim intenzitetom simptoma pa su bolesnici na Kliniku dovedeni u epileptičkom statusu. Prvi bolesnik uzeo je 250 mg/kg, dok je druga bolesnica uzela 166 mg/kg lijeka. Četiri bolesnika imala su u akutnoj fazi velike epileptičke napadaje, a jedan, kombiniran s Meprobatom, pokazivao je, uz psihomotorni nemir, halucinatorne fenomene u smislu hipnagognih halucinacija. Već iz pri-

kazanog tabelarnog pregleda može se zaključiti da Eutizon uzet u većoj jednokratnoj dozi djeluje epileptogeno. Naše se iskustvo slaže s podacima iz literature (3) do doze između 100 i 150 mg/kg tjelesne težine bez izuzetka izazivaju velike konvulzivne napadaje. U literaturi se spominje (3, 6, 7) doza od 200 mg/kg, kod koje se mogu očekivati smrtni završeci. Naša bolesnica, međutim, s 250 mg/kg uzetog lijeka, došla je nakon tri dana kome k svijesti. Obje prikazane bolesnice imale su amneziju za događaje koji su prethodili epileptičkom statusu, a amneziju je imao i jedan bolesnik iz tabelarnog prikaza, koji je uzeo manju količinu lijeka, dok su ostali bolesnici, također iz tabelarnog prikaza, imali mučninu, glavobolje i vrtoglavicu, psihomotorno uzbuđenje, znakove iritacije CNS. Naša prikazana bolesnica M. N. je po izlasku iz kome pokazivala znakove polineuropatije, koji su nestala u roku od mjesec dana. Drugoj bolesnici, Z. N. pojačano su se znojile ruke, a to je moglo upućivati na eventualnu leziju autonomnog živčanog sustava.

Kod iste bolesnice mogli smo u tri faze kliničke simptomatologije promatrati EEG, koji je pokazivao paroksizmalne pojave u sva tri snimanja, pa i u posljednjem, nakon mjesec dana, kad bolesnica sigurno nije bila pod utjecajem lijeka. EEG promjene su doduše pokazivale smirenje uporedo s nestankom kliničke simptomatologije. Mi ne znamo da li je bolesnica možda imala slične manje EEG promjene prije incidenta, mada u anamnezi nije spominjala nikakve nesvjesticice ili konvulzivne epizode. Možemo samo pretpostaviti Eutizon kao jedan od uzročnih, odnosno provokativnih faktora tih promjena, s obzirom na to što su EEG promjene bile najjače izražene u fazi akutne intoksikacije.

Već je duže vremena poznato da neki hidrazidi, kao npr. Iproniazid (Marsilid), djeluju preko vjerojatnog mehanizma inhibicije monoamino oksidaze kao snažni antidepresivni lijekovi na centralni živčani sustav. Reilly R. i sur. (6) pretpostavljaju sličan mehanizam hidrazida izonikotinske kiseline u izazivanju epileptičkih manifestacija inhibicijom diaminoksidaze. Stoga je, pored praktičnog značenja, lijek interesantan i zbog svoje moguće specifičnosti u izazivanju epileptičkih manifestacija.

#### Literatura

1. Rubin, B., Hassert, G. L., Thomas, B. G. H. i Burke, J. C.: Amer. Rev. Tuberc., 65 1952, 392.
2. Stewart, C. P. i Stolman, A.: Toxicology, Academic Press, New York & London, 1961.
3. Krüger-Tiemer, E.: Biochemie des Isoniazids Jahresbericht Borstel IV Band. 299/156-57.
4. Bichl, P., Nimitz, H.: Am. Rev. Tuberc. 70 1954. 430.
5. Murray, F. J.: Amer. Rev. Resp. Dis., 86 (1962) 729.
6. Reilly, R. i sur., J. Am. med. Assoc., 152 1953. 1317.
7. P'An, S., Markaroglu, L., Reilly, J.: Am. Rev. Tuberc. 66 (1952. 100.



8. Erdmann, G., Külz, J.: Monatschr. f. Kinderheilk. 110 1962. 123.
9. Vannucehi, C., Scorza, P.: Clin. pediat., 42 1960. 42.
10. Niauxsat, M. M.: Jour. de Physiol., 55 1963. 307.
11. Lehmann, A.: Jour. de Physiol., 55 1963. 282.

#### Summary

### EPILEPTIC MANIFESTATIONS IN ACUTE EUTIZONE POISONING

Eleven cases of suicidal poisoning by eutizone are described. Two female patients were admitted to hospital in epileptic status, four suffered from pronounced epileptic fits in the acute phase, and one, who also took meprobamate, from hypnagogic hallucinations. The others experienced more or less pronounced nausea, headache, dizziness, psychomotor disturbances, and showed signs of the irritated central nervous system.

The patients in epileptic status are described in more detail. One of them, who took 250 mg/kg of eutizone, showed signs of maximal excitation of the nervous system and aroused from coma only on the fourth day. After having aroused from coma the patient suffered from polyneuritic disorders which lasted one month. The other patient, who took 166 mg/kg of eutizone, went through a series epileptic fits and regained consciousness the same day, but was affected with retrograde and anterograde amnesia.

The significance of EEG changes is discussed, data collected by other authors are compared, and possible mechanisms of epileptogenic effects of the hydrazide of isonicotinic acid as dealt with in current literature are mentioned.

*Department of Nervous and Mental  
Diseases and Department of Medicine,  
University Hospital, Zagreb*

*Received for publication  
May 29, 1964*