

# Liečba olanzapínom a štandardné EEG

doc. MUDr. Eduard Kolibáš, CSc., prof. MUDr. Vladimír Novotný, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a FNŠP Bratislava Staré Mesto

Olanzapín je atypické antipsychotikum. Pri atypických antipsychotikách, ale aj pri iných antipsychotikách, sa vyskytujú epileptické paroxyzmy alebo EEG (elektroencefalografické) abnormity v priebehu liečby. Napríklad liečba klozapínom je spojená s neobvykle vysokým výskytom EEG abnormít. Cieľom našej štúdie bolo sledovanie zmien EEG v priebehu liečby olanzapínom. V súbore 76 pacientov vo veku 18 – 79 rokov (29 žien a 47 mužov) boli hodnotené rutinné EEG záznamy snímané v bdelom relaxovanom stave. EEG záznamy boli hodnotené ako normálne (39 záznamov; 51,3 %), ostatné ako abnormné, resp. patologické. Išlo o: 1. záznamy s pomalými vlnami – 27 záznamov (35,5 %); 2. paroxysmálne hypersynchronné záznamy – 5 záznamov (6,6 %); 3. hroty/ostre vlny – 5 záznamov (6,6 %). Nálezy sa diskutujú a porovnávajú aj s našimi predchádzajúcimi nálezmi u pacientov liečených klozapínom.

**Kľúčové slová:** schizofrénia, olanzapín, zmeny EEG, epileptiformná aktivita.

## Olanzapine treatment and standard EEG

Olanzapine is an atypical antipsychotic drug. Treatment with atypical antipsychotics, but also with older antipsychotics, is associated with risk of epileptic seizures or EEG abnormalities. For example treatment with clozapine is associated with unusually high incidence of EEG abnormalities. The aim of our study was to follow EEG changes in the treatment with olanzapine. In a group of 76 patients (18 – 79 y; 29 women, 47 men) were routine awake EEG recordings performed. EEGs were classified as normal (39 recordings; 51,3 %), others as abnormal or pathologic. They were: 1. Records with slow waves – 27 records (35,5 %); 2. Paroxysmal bilateral hypersynchrony – 5 records (6,6 %); Spikes/sharp waves – 5 records (6,6 %). Results are discussed and compared with our previous results obtained in a group of patients treated with clozapine.

**Key words:** schizophrenia, olanzapine, changes in EEG, epileptiform activity.

Psychiatr. prax; 2010; 11 (2–3): 78–80

## Úvod

Olanzapín ako atypické antipsychotikum skupiny MARTA (multireceptorový antagonista) je štruktúrne blízky klozapínu (2). Pri antipsychotikách skupiny MARTA, ale aj pri iných antipsychotikách, sa vyskytujú epileptické paroxyzmy alebo EEG abnormity v priebehu liečby.

V poslednej dobe boli v našej literatúre publikované dva prehľady o epileptogénnej aktivite antipsychotík (13, 14). Vyšší výskyt epileptických paroxyzmov alebo EEG abnormít sa uvádza pri antipsychotikách skupiny MARTA (napr. klozapín, zotepín, olanzapín), menej v skupine SDA (napr. risperidón) alebo pri antipsychotikách prvej generácie.

Pri klozapíne viacerí autori dokumentovali epileptoformnú aktivitu zachytenú nielen klinicky, ale aj elektroencefalograficky (pozri podrobnejšie napr. prácu Novotný, Kolibáš, 2005) (7).

Naš súbor mal 65 pacientov (28 žien), priemerná dávka 190 mg klozapínu (rozpätie 25 – 600 mg). Len 13 pacientov malo normálne záznamy – 52, t. j. 80 % pacientov malo abnormné alebo patologické záznamy. Epileptiformné záznamy boli v menšine, vyskytli sa len u 14 % prípadov. Klinicky manifestný epileptický paroxyzmus sa v súbore nepozoroval.

Olanzapín je antipsychotikum skupiny MARTA, štruktúrne je blízky klozapínu. Aj pri

olanzapíne sa pozorovali klinicky manifestné epileptické záchvaty. Napríklad Pillman a kol. (2000) opísali tri prípady s tonicko-klinickými alebo parciálnymi záchvatmi (8). U jedného pacienta išlo o monoterapiu olanzapínom v dávke 25 mg *pro die*, u ďalších dvoch o 10, resp. 15 mg olanzapínu denne, ale v kombinácii aj s inými antipsychotikami (jeden pacient užíval

**Tabuľka 1.** Výskyt epileptických záchvatov (Švestka, 2001)

Klozapín	1 – 3 %
Zotepín	1,3 – 2,7 %
Olanzapín	0,8 %
Risperidón	0,3 %
Antipsychotiká 1. generácie	0,1 – 0,2 %

**Tabuľka 2.** EEG abnormity u pacientov liečených olanzapínom

	N EEG (%)	Pomalé vlny	Epileptiformné
Pillman et al. (2000)	43	65,1	9,3
Amann et al. (2003)	37	35	10,8
Pogarell et al. (2004)	45	46,7	15,6
Wichniak et al. (2006)	54	70,4	22,2

doxepin, druhý tiaprid). Je preto tiež oprávnený predpoklad nálezu častejších zmien EEG pri liečbe olanzapínom. A skutočne podobne aj pri liečbe olanzapínom sa zachytila na EEG epileptoformná aktivita u 9,3 % (8); 10,8 % (1) až u 22,2 % (15) pacientov. Častejšie ako samotná epileptiformná aktivita sa zachytí spomalenie EEG aktivity – až u 70 % pacientov liečených olanzapínom (15). Prehľad prác zaoberajúcich sa zmenami EEG u pacientov liečených olanzapínom uvádzame v tabuľke 2.

Predpokladá sa, že EEG abnormity pri antipsychotikách skupiny MARTA súvisia s ich 5-HT<sub>2</sub> antagonistickými vlastnosťami. Platí to najmä pre klozapín (6). V porovnaní s tým však kvetiapín, ktorý je tiež antagonistom 5-HT<sub>2</sub> receptorov, nespôsobuje epileptiformné EEG prejavy. V práci Amanna et al. (2003) (1) bolo 22 pacientov liečených kvetiapínom a nevyskytli sa žiadne epileptiformné EEG nálezy. Preto sa uvažuje skôr o iných receptorových systémoch, ktoré sú v pozadí epileptiformných EEG záznamov u klozapínu a olanzapínu. Pravdepodobne je v pozadí tohto javu blokáda acetylcholinových a histamínových receptorov (1, 10).

## Cieľ

Rozhodli sme sa analyzovať EEG záznamy v súbore našich pacientov liečených olanzapínom

na Psychiatrickej klinike LFUK a FNsP v Bratislave v rokoch 2007 až 2009.

## Materiál a metodika

Súbor tvorilo 76 pacientov Psychiatrickej kliniky LFUK a FNsP v Bratislave liečených olanzapínom vo veku 18 – 79 rokov (priemerný vek 39 rokov; 29 žien a 47 mužov). Olanzapín sme podávali v dávke 10 – 20 mg v monoterapii. U všetkých pacientov sa realizovalo elektroencefalografické vyšetrenie v priebehu liečby olanzapínom, v priemere dva týždne od nasadenia olanzapínu. Použili sa štandardné aktivačné metódy (zatvorenie očí, hyperventilácia). EEG u týchto pacientov sa analyzovalo vizuálne.

## Výsledky

Výsledky sú prehľadne uvedené v tabuľke 3. 39 pacientov liečených olanzapínom (51,3 %) malo normálny EEG záznam bez abnormných, resp. patologických grafoelementov.

Spomalenie EEG (theta vlny) sa vyskytlo u 27 pacientov (35,6 %). Bilaterálna paroxyzmálna hypersynchronia sa zistila u 5 pacientov (6,6 %). Ostré grafoelementy sa vyskytli celkovo u 5 pacientov (6,6 %). Klinicky sme nezaznamenali žiadny epileptický paroxyzmus.

**Tabuľka 3.** Výsledky EEG vyšetrenia u pacientov liečených olanzapínom (n = 76)

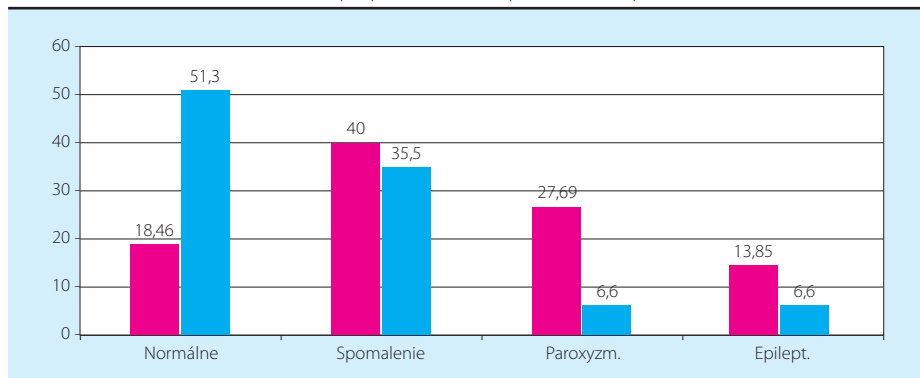
<b>Bez patologických grafoelementov</b>	39x	51,3 %
<b>Pomalé vlny (theta)</b>	27x	35,5 %
<b>Bilat. paroxyzmálna hypersynchronia</b>	5x	6,6 %
<b>Ostré grafoelementy</b>	5x	6,6 %

## Diskusia

Naše nálezy sa neodlišujú od nálezov v literatúre. Výskyt epileptiformných prejavov a záznamov s bilaterálne synchronnými výbojmi pomalých vln u pacientov liečených olanzapínom je podobný ako v iných publikovaných súboroch (1, 9). Takisto výskyt pomalých vln v EEG záznamoch sa zhoduje s publikovanými nemeckými súborami (1, 9). Od týchto nemeckých súborov, ako aj od nášho súboru, sa odlišuje poľský súbor. Tam sa vyskytli častejšie EEG záznamy so spomalenou aj epileptiformnou aktivitou (15).

Jednotlivé štúdie sa však nedajú celkom dobre porovnávať, lebo v niektorých štúdiách (napr. Pillmann et al., 2000) nešlo o monoterapiu, ale popri olanzapíne sa aplikovali aj iné antipsychotiká v kombinácii. V citovanej štúdii napríklad 1x risperidón, 3x typické antipsychotiká (8).

**Graf 1.** Porovnanie EEG záznamov pri podávaní klozapínu a olanzapínu v našich súboroch.



Dávky olanzapínu v jednotlivých štúdiách sa takisto líšili: 10 – 25 mg *pro die* (8); 3 – 40 mg *pro die*, priemerne 15,7 (1); prípadne priemerne 14,8 mg *pro die* (15). Naše dávkovanie bolo v odporúčanom terapeutickom rozmedzí a u žiadneho z pacientov sa nepoužili vyššie dávky olanzapínu. Preto sme v našom súbore ani neanalyzovali vzťah k dávke. V poľskom súbore bol väčší rozptyl aplikovaných dávok, preto vo svojom súbore našli významný rozdiel vo výskyte ostrých vln. Ostré vlny sa vyskytli u 32,1 % pacientov s vyššími dávkami, kým u pacientov s nižšími dávkami sa vyskytli len u 11,5 % pacientov (15).

V citovaných prácach sa nepozorovala závislosť od veku alebo pohlavia, preto sme v našej sonde neanalyzovali vzťah k veku a pohlaviu.

Zdá sa, že kombinácia olanzapínu s inými antipsychotikami zvyšuje riziko vyvolania epileptických paroxyzmov. Už vo vyššie citovaných prípadoch išlo o kombináciu s doxepínom alebo tiapridom (8). Publikovala sa aj kazuistika, kde kombinácia olanzapínu s flufenazínom vyvolala sériu epileptických záchvatov (12).

Sú práce, ktoré, podobne ako pri klozapíne, upozorňujú na to, že klinické zlepšenie stavu súvisí aj so zmenou elektrickej aktivity mozgu spôsobenou olanzapínom. Posun k *theta* aktivite je niektorými autormi interpretovaný ako prejav funkčnej reorganizácie mozgovej aktivity a je sprevádzaný klinickým zlepšením stavu (4). Iné práce zisťujú súvislosť medzi zlepšením kognitívnych funkcií v priebehu liečby schizofrénie olanzapínom a zmenami v elektrofyziologických parametroch, predovšetkým s moduláciou elektrickej aktivity v ľavej temporálnej oblasti (5, 11).

Ojedinele sa pri zvýšení paroxyzmálneho rizika (a znížení paroxyzmálneho prahu) môže objaviť aj myoklonický status. Camacho et al. (2005) popisali myoklonický status u 54-ročnej pacientky s psychózou a možnou Alzheimerovou chorobou (3). V EEG sa objavili hroty a ostré vlny a súčasne myoklonie.

Pri porovnaní našich EEG záznamov u pacientov liečených klozapínom a olanzapínom (graf 1) vidno, že u pacientov liečených olanzapínom je zriedkavejší výskyt EEG abnormít; 51,3 % pacientov liečených olanzapínom malo normálne EEG, kým v skupine liečenej klozapínom malo normálny EEG záznam len 18,5 % pacientov. Približne v rovnakej frekvencii sme nachádzali spomalenie EEG aktivity v oboch skupinách. Paroxyzmálna a epileptiformná aktivita bola podstatne častejšia u pacientov liečených klozapínom. Naše zistenia sú v súlade s inými prácami, kde sa konštatuje nižší epileptiformný a paroxyzmálny potenciál olanzapínu v porovnaní s klozapínom, prípadne s inými antipsychotikami skupiny MARTA (1, 13, 14).

## Záver

Asi len polovica pacientov liečených olanzapínom mala normálny EEG záznam, u polovice sa vyskytli abnormné alebo patologické EEG záznamy. Naše zistenia sú podobné ako v iných štúdiách.

V porovnaní s klozapínom ide o zriedkavejší výskyt EEG abnormít, zvlášť ostrých a paroxyzmálnych grafoelementov. Pri klozapíne sme zaznamenali v 80 % abnormné alebo patologické EEG záznamy; pri olanzapíne len v 48,7 %. Nezaznamenali sme žiadny epileptický paroxyzmus, ani iný klinický korelát záchvatovej aktivity v našom súbore 76 pacientov so schizofréniou liečených olanzapínom.

## Literatúra

- Amann BL, Pogarell O, Mergl R, Juckel G, Grunzen H, Mülert C, Hegerl U. EEG abnormalities associated with antipsychotics: a comparison of quetiapine, olanzapine, haloperidol and healthy subjects. *Human Psychopharm. Clin. Exp.* 2003; 18: 641–646.
- Bouček J, Pidrman V. *Psychofarmaka v medicíne*. Grada Praha 2005. 286 s.
- Camacho A, Garcia-Navarro M, Martinez B, Villarejo A, Pomares E. Olanzapine induced myoclonic status. *Clin. Neuropharmacol.* 2005; 28(3): 145–147.

4. Cerdán LF, Guevara MA, Sanz A, Amezcua C, Ramos-Loyo J. Brain electrical activity changes in treatment refractory schizophrenics after olanzapine treatment. *Int. J. Psychophysiol.* 2005; 56(3): 237–247.

5. Higuchi Y, Sumiyoshi T, Kawasaki Y, Matsui M, Arai H, Kurachi M. Electrophysiological basis for the ability of olanzapine to improve verbal memory and functional outcome in patients with schizophrenia: a LORETA analysis of P300. *Schizophr. Res.* 2008; 101(1–3): 320–330.

6. Jin Y, Potkin SG, Sandman CA, Bunney WE. Topographic analysis of EEG photic driving in patients with schizophrenia following clozapine treatment. *Clin. Electroencephalogr.* 1998; 29(1): 73–79.

7. Novotný V, Kolibáš E. Zmeny EEG aktivity pri liečbe klozapínom. *Čes.Slov. Psychiatr.* 2005; 101(1): 21–27.

8. Pillmann P, Schlote K, Broich K, Marneros A. Electroencephalogram alterations during treatment with olanzapine. *Psychopharmacology* 2000; 50(2): 216–219.

9. Pogarell O, Juckel G., Mulert C, Amann B, Moller HJ, Hegerl U. EEG abnormalities under treatment with atypical antipsychotics: Effects of olanzapine and amisulpride as compared to haloperidol. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 304–305.

10. Shiloh R, Nutt D, Weizmann A. Atlas of psychiatric pharmacotherapy. Dunitz London 2000. 54 s.

11. Sumiyoshi T, Higuchi Y, Kawasaki Y, Matsui M, Kato K, Arai H, Kurachi M. Electrical brain activity and response to olanzapine in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2006; 30(7): 1299–1303.

12. Supe S, Matijević V, Kondič L, Alvir D. Series of seizures as a sign of development of recurrent malignant neuroleptic syndrome - a case report. *Psychiatr. Danub.* 2006; 18(1–2): 97–101.

13. Švestka J. Epileptogénny potenciál psychofarmak. *Psychiatr. prax* 2000; 2(2): 169–172.

14. Vavrušová L. Epileptogénny potenciál antipsychotík. *Čes. Slov. Psychiatr.* 2003; 99(7): 389–391.

15. Wichniak A, Szafranski T, Wierzbicka E, Jernajczyk W. Electroencephalogram slowing, sleepiness and treatment response in patients with schizophrenia during olanzapine treatment. *J Psychopharm.* 2006; 20(1): 80–85.

*Poznámka: Časť výsledkov bola prezentovaná na 2. konferencii o biologickej psychiatrii (Piešťany, jún 2009).*

**doc. MUDr. Eduard Kolibáš, CSc.**

Psychiatrická klinika LF UK a FNŠP  
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava  
eduard.kolibas@faneba.sk

## Tlačová správa

### Duševné zdravie na stredných školách

**Bratislava, 29. apríla 2010** – Liga za duševné zdravie SR sa venuje podpore duševného zdravia a prevencii duševných ochorení na stredných školách už od roku 2007. Iniciátormi boli študenti stredných škôl, ktorí spolupracujú s Ligou ako dobrovoľníci. Z ich podnetov vznikol v Lige projekt „Duševné zdravie na stredných školách“, ktorý sa postupne rozširuje.

Prvý preventívny program pre stredoškôľakov „**Som v pohode. A ak nie...?**“ vznikol v roku 2007 s cieľom destigmatizácie duševných porúch a psychiatrie. Dodnes absolvovalo tento program cca 170 tried, teda približne 5 000 študentov.

Národný program duševného zdravia (NPDZ) definuje ako jednu z priorit realizovanie školských programov podpory duševného zdravia aj prevenciu samovražednosti. **Samovražda** je jednou z **troch najčastejších príčin úmrtí u mladých ľudí** v krajinách EÚ (Eurostat). K spektru suicidálneho správania patrí aj sebaopoškodzovanie, ktoré je oveľa častejšie ako dokonaná samovražda. Sebaopoškodzovanie je samo o sebe problémovým správaním, ale ukazuje sa aj ako významný rizikový faktor suicidálneho správania.

Podľa údajov NCZI bolo na Slovensku vo vekovej kategórii od 15 do 29 rokov v roku 2007 zaznamenaných 97 a v r. 2008 – 103 samovrážd. V roku 2007 uvádzajú štatistiky v tejto vekovej kategórii 475 a v r. 2008 349 samovražedných pokusov. Štatistické údaje sú však podľa odborníkov značne podhodnotené, pretože aj napriek povinnosti hlásiť samovražedné pokusy, sa to nedarí. Najčastejšími motívmi samovražedných pokusov v SR sú rodinné problémy a iné vnútorné osobné konflikty. V ich pozadí však často stoja práve duševné ochorenia, závislosť od alkoholu či iných drog a niektoré telesné ochorenia spojené so silnou chronickou bolesťou.

Preto vznikol v Lige Projekt „**Prevencia suicidií na stredných školách**“ s finančnou podporou Ministerstva zdravotníctva SR. V bratislavskom kraji bol pilotne zrealizovaný program „**Nikto nie je dokonálny...**“ určený stredoškôľakom a je pokračovaním preventívneho

programu „Som v pohode. A ak nie...?“. Program je postavený na interaktívnych stretnutiach so študentmi, ktoré sa venujú témam stresu, špecifickým poruchám (depresia, poruchy príjmu potravy), ale aj zásadám psychohygieny, ideálu krásy a riešeniu problémových situácií v škole a v rodine. Pilot programu bol realizovaný na stredných školách v bratislavskom kraji vo **februári** a **marci 2010**. Zapojilo sa 8 škôl, 13 tried a teda približne **360 študentov**.

Jeden z autorov Anton Heretik ml., PhD. povedal: „*Osveta v oblasti duševného zdravia a duševných porúch pre ľudí v mladom veku je podľa môjho názoru jednou zo základných stratégií ako predchádzať nielen vzniku, ale najmä následkom psychických porúch. Tieto sa totiž nerozpoznané a neliečené často ťahajú celé roky a prinášajú mnoho utrpenia nielen pacientovi, ale aj jeho blízkym. Vedieť spoznať príznaky viacerých z nich a vedieť ako postupovať je niečo, čo môže zabrániť zbytočnému utrpeniu. Výskumy nielen na Slovensku ukázali, že informovanosť a náhľad na duševné zdravie a poruchy sú nedostačujúce.*“

Súčasťou projektu bol aj odborný workshop pre školských a poradenských psychologov „**Základy intervencie pri suicidálnom správaní adolescentov**“, ktorý bol zrealizovaný pilotne v marci 2010. Cieľom je prevencia suicidálneho správania na Slovensku, zníženie počtu úmrtí následkom samovraždy.

Liga za duševné zdravie chce pokračovať v aktivitách smerom k stredoškolskej mládeži, vydáva informačné letáky, plánuje ďalej vzdelávať multiplikátorov – pokračovateľov a šíriteľov týchto projektov v celej Slovenskej republike a zlepšiť spoluprácu s CPPP a P v regiónoch. Venovať sa zvyšovaniu informovanosti mládeže je nutné aj preto, že podľa významnej psychiatričky MUDr. Evy Pálovej z Košíc ročne pribudne približne 19 000 prvovýšetrení detí a teda za posledných päť rokov od roku 2006 do roku 2010 pribudne lekárom okolo 100 000 nových detí v psychiatrických ambulanciách.

*Ing. Olga Valentová, Liga za duševné zdravie SR,  
Ševčenkova 21, 851 01 Bratislava, olga.valentova@dusevnez.sk*