

## Zastosowanie wysokich dawek olanzapiny w leczeniu ostrego nawrotu schizofrenii u pacjenta ze złą tolerancją neuroleptyków klasycznych. Opis przypadku

### Use of high-dose olanzapine for treatment of acute relapse of schizophrenia in a patient with bad tolerance of typical neuroleptics. Case report

Arkadiusz Niedoborek, Anna Wójcicka

Z Kliniki Psychiatrii AM w Lublinie

#### Summary

**Aim:** The purpose of the study was to assess the efficacy of high doses of olanzapine for treatment of the patient suffering from schizophrenia with predominance of positive symptoms. The blood levels of prolactine and glucose were monitored in order to determine the influence of high dose of olanzapine on these levels and to make a comparison between olanzapine and typical neuroleptics in this aspect.

**Method:** The patient suffering from schizophrenia with predominance of positive symptoms, poorly tolerating typical neuroleptics and with no positive result of a standard dose of olanzapine treatment, was treated with high doses of olanzapine. PANSS was used to assess severity of symptoms, to rate side effects. The authors used Webels modification of Simpson and Angus scale.

**Results:** During the high dose olanzapine treatment a marked reduction of PANSS score was achieved. Also the reduction of score in Simpson and Angus scale was observed, high level of this score at the beginning was due to classical neuroleptic treatment. There was no increase in blood prolactine level (in comparison with the high earlier one after typical neuroleptic treatment), whilst glucose level was not elevated.

**Conclusions:** High dose olanzapine seems to be an effective and safe method of treatment of paranoid schizophrenia with predominance of positive symptoms in patients poorly tolerating typical neuroleptics.

*Słowa kluczowe:* schizofrenia, olanzapina, wysokie dawki

*Key words:* schizophrenia, olanzapine, high-doses

#### Wstęp

Farmakoterapia źle tolerujących neuroleptyki klasyczne pacjentów w ostrej fazie schizofrenii stanowi poważny problem oraz wyzwanie dla współczesnych klinicystów. W fazie tej częstokroć występują równocześnie bogate objawy wytwórcze,

pobudzenie psychoruchowe i zaburzenia kognitywne. Neuroleptyki klasyczne powodują redukcję jedynie w zakresie dwóch pierwszych grup objawów, nie poprawiając funkcji kognitywnych oraz dodatkowo narażają pacjenta na możliwość wystąpienia objawów pozapiramidowych. Neuroleptyki atypowe w standardowych dawkach często nie są tak silne, jeśli chodzi o działanie antypsychotyczne i sedację, jak neuroleptyki klasyczne, jednak nie prowokują objawów pozapiramidowych i poprawiają funkcje kognitywne [1].

W niniejszej pracy chcielibyśmy przedstawić przypadek pacjenta w ostrej fazie schizofrenii leczonego wyższymi niż zalecane przez producenta dawkami olanzapiny.

### **Opis przypadku**

Pacjent płci męskiej lat 23, wykształcenie średnie, słuchacz II roku Studium Rękodzieła Artystycznego, przyjęty do Kliniki Psychiatrii AM w Lublinie 13.02.2003 r. W ciągu poprzedzających 4 lat 3-krotnie hospitalizowany psychiatrycznie z powodu zaostrzeń schizofrenii paranoidalnej, w tym, bezpośrednio przed przyjęciem do kliniki, w szpitalu rejonowym, gdzie leczony był: olanzapiną (do 20 mg/d.), haloperidolem oraz zyklopiksolem, jednak bez widocznej poprawy. W obrazie klinicznym na początku hospitalizacji obecne były: urojenia oddziaływania oraz nadludzkiej mocy i możliwości, głosy omamowe komentujące, znaczna niedomoga myślenia abstrakcyjnego, zaburzenia zachowania [2]. W przeszłości pacjent miał sporadyczny kontakt z narkotykami (marihuana, amfetamina). Z chorób współistniejących cierpiał na łuszczycę, poza tym jego stan somatyczny nie odbiegał od normy. Współpracował podczas leczenia.

Rozpoczęto kurację perfenazyną i lewomepromazyną, jednakże, w związku ze znacznym nasileniem zaburzeń pozapiramidowych, zaistniała konieczność przerwania jej. Dawka leków, przy której wystąpił taki stan, wynosiła 8 mg/d. dla perfenazyny oraz 100 mg/d. dla lewomepromazyny. Przy tych dawkach leków poziom prolaktyny wynosił 62 ng/ml.

Dziesiątego dnia hospitalizacji, po uprzednim zredukowaniu i odstawieniu ww. leków, do leczenia włączono olanzapinę. Postanowiono zastosować wysokie dawki preparatu, ponieważ wymagał tego stan pacjenta (PANSS=136, P=34, N=33, G=69), a z wywiadu wiadomo było, iż dawki olanzapiny do 20 mg/d. nie przynosiły pożądanego efektu terapeutycznego. Ponadto pacjent leczony był przez 2 lata klozapiną i w trakcie tej kuracji nastąpił nawrót choroby.

W związku z brakiem jakichkolwiek doniesień o niepożądanych efektach ubocznych działania olanzapiny w dawkach wyższych niż rekomendowane przez producenta oraz wykorzystując najnowszą dostępną wiedzę i doświadczenia kliniczne w tym zakresie [3, 4, 5] – postanowiono przeprowadzić kurację olanzapiną w dawce do 60 mg/d. Uzyskano pisemną zgodę pacjenta na takie leczenie. Podczas kuracji monitorowano: poziom prolaktyny (aby określić wpływ olanzapiny na ten poziom w porównaniu z neuroleptykami klasycznymi), morfologię krwi, poziom białka, bilirubiny i glukozy oraz przeprowadzono analizę moczu. Stan somatyczny pacjenta oceniany był na bieżąco. Do oceny stanu psychicznego używano skali PANSS, natomiast na-

silenie zaburzeń pozapiramidowych oceniano na podstawie skali Simpsona i Angusa w modyfikacji Welbla. Pacjent był badany za pomocą ww. skal co 2 tygodnie.

Kurację olanzapiną rozpoczęto od 20 mg/d., osiągając dawkę 60 mg/d. w ciągu 10 dni. Pacjent pozostawał na dawce 60 mg/d. przez 21 dni, a w ciągu następnych 6 dni obniżono ją do 30 mg/d. i z zaleceniem takiej dawki został wypisany do domu.

### Wyniki

Tabela 1

Stan psychiczny: wyniki punktacji w PANSS w poszczególnych badaniach

Badanie	Dawka olanzapiny	PANSS-wynik całkowity	PANSS-P	PANSS-N	PANSS-G
1 - wyjściowe		130	34	33	63
2	60 mg/d	92	27	22	43
3	60 mg/d	59	12	15	32
4	30 mg/d	42	12	13	22

Tabela 2

Nasilenie objawów pozapiramidowych: punktacja w skali Simpsona i Angusa w modyfikacji Welbla

Badanie	Dawka olanzapiny	Suma punktów
1 - wyjściowe		25
2	60 mg/d	14
3	60 mg/d	8
4	30 mg/d	4

Tabela 3

Poziom prolaktyny i glukozy w trakcie kuracji

Dieta kuracji	3	10	17	24	31	38
Dawka olanzapiny	30 mg	60 mg	60 mg	60 mg	30 mg	30 mg
Poziom prolaktyny*	51,38 ng/ml	53,64 ng/ml	48,31 ng/ml	57,50 ng/ml	51,81 ng/ml	38,84 ng/ml
Poziom glukozy	91 mg/dl	89 mg/dl	100 mg/dl	95 mg/dl	91 mg/dl	92 mg/dl

\*Zakres normy 1,5–19 ng/ml

### Omówienie i wnioski

Kuracja olanzapiną w dawce do 60 mg/d nie wpłynęła na wyniki badań w zakresie morfologii krwi, poziomu białka i bilirubiny oraz glukozy i analizy moczu. Nie zanotowano też znacznego wzrostu poziomu prolaktyny (biorąc pod uwagę różnicę

pomiędzy poziomem wyjściowym a kolejnymi badaniami), natomiast był on niższy niż podczas przyjmowania przez pacjenta subklinicznych dawek neuroleptyków klasycznych. Pomimo iż był podwyższony, nie obserwowano skutków klinicznych tego wzrostu. Stan somatyczny pacjenta nie odbiegał od normy. Nie uległa zmianie masa ciała. Nastąpiła znaczna redukcja objawów pozapiramidowych, które wystąpiły na skutek wcześniejszego leczenia neuroleptykami klasycznymi.

Podczas kuracji znacznej poprawie uległ stan psychiczny pacjenta, najbardziej w podskali objawów ogólnych, a w dalszej kolejności negatywnych i pozytywnych, chociaż we wszystkich podskalach redukcja była znaczna. Pacjent został wypisany do domu w dobrym stanie psychicznym, obecnie pozostaje pod kontrolą Poradni Przyklinicznej – nadal leczony olanzapiną. Kontynuuje naukę. Jego funkcjonowanie społeczne jest dość dobre.

Wysokie dawki olanzapiny wydają się skuteczne i bezpieczne w leczeniu schizofrenii ze znacznym nasileniem objawów pozytywnych u pacjentów źle tolerujących neuroleptyki klasyczne.

**D'đčēlīlīcēl' aūnīęčō āiç iēřīçl'd'čīř d'dč ēl'ličē īnndīāi d'ōččāčāř řčēōd'ličē ó d'řōčlīnř n' d'ēiōiē n'ēl'dřīnīūnūř çēřnč=lnēčō īlédīēl'd'nčēiā. īd'čnřīcēl' īrāčēāilč'.**

#### **Nīāīdčēřīēl'**

**Čřāřīcēl' :** īōliēř yōōlēnčāīnīnč aūnīęčō āiç iēřīçl'd'čīř d'dč ēl'ličē īnndūō d'dīāōęnčāīūō nčēd'nēiā ó āiēūīāi řčēōd'ličēl' d'řđřīcāīnāi nčđř n' d'ēiōiē n'ēl'dřīnīūnūř çēřnč=lnēčō īlédīēl'd'nčēiā. Ęđīēl' nīāi d'dlād'dēi' nř d'dīār īd'dlālēlīc' āčē' ic' aūnīęčō āiç iēřīçl'd'čīř īř ōđīāliū d'dīēřēnčīř ā čđīāč n' īāīnād'lēliūē nđřāīlīd'lē ynčō d'īēřnřlēlē ēlčāō iēřīçl'd'čīřē ē īlédīēl'd'nčēřēč çēřnč=lnēiāi d'diōčē'.

**Ēlīnā :** D'řōčlīn n' āčřāīnīnčđīārīīē d'řđřīcāīnē řčēōd'ličē, d'dīnlēřūlē n' d'dlāřēčđīārīcēl' d'īçnčāīūō nčēd'nēiā, n' d'ēiōiē n'ēl'dřīnīūnūř çēřnč=lnēčō īlédīēl'd'nč=lnēčō ēlēřđnā č īnno- nīnāčlē nīđř'dlānč=lnēiāi yōōlēnř d'nēl' d'đčēlīlīc', ēřē īāū-ī, āiç iēřīçl'd'čīř, d'ēō-čē āiēl' āūnīęčl' āiçū yīnāi d'dl'd'řđřīř. Āē' īōliēč d'nčōč=lnēiāi nīnī' ic' āiēūīāi čnđīēūčīārīř řēřēř PANSS f' āē' īōliēč d'īār-iūō nčēd'nēiā řēřēř Nčēd'nīř ē Rīāōnř ā ēiāčōčēřōčē Ālēāēř.

**D'īçōēūnřnū :** Āi ādlē' ēl'lič' aūnīęčōē āiçřēč iēřīçl'd'čīř ó d'řōlīnā īrīnōd'čēř čīř-čnlēūīř' d'lāōęč' d'ōiēnřōčē ā řēřēl' PANSS. Īnēl'liř nřēčl' čīř-čnlēūīř' d'lāōęč' d'ōiēnřōčē ā řēřēl' Nčēd'nīř ē Rīāōnř d'dē aūnīęiē d'ōiēnřōčē ā īř-řēūīē d'ldčīāl, çīnīđř' 'āē' īnī' čnōiāiē d'đčēlīlīc' çēřnč=lnēčō īlédīēl'd'nčēiā. Āi ādlē' ēl'lič' īl' īnēl'=li' čīř-čnlēūīāi ōālēč=lič' ōđīār' d'dīēřēnčīř (d'ī īnīřlīcēl' ç' čnōiāiēō ōđīāi), f' nřēčl' āēčēlēčē.

**Āūāīāū :** Āiēūřēl' āiçū iēřīçl'd'čīř 'āē' īnī' yōōlēnčāīūē ē ālçl'd'řīūē ēlīnāiē ēl'lič' d'řđřīcāīnē řčēōd'ličē, d'dīnlēřūlē nī čīř-čnlēūīūē ōñ' ēlēlīcēl' d'īçēnčāīūō nčēd'nēiā ó ēčō, d'ēiōi' d'lāčđōiūčō īř d'đčēlīlīcēl' çēřnč=lnēčō īlédīēl'd'nčēiā.

### **Anwendung hoher Dosen von Olanzapin in der Behandlung der akuten Rückfälle der Schizophrenie beim Patienten mit schlechter Toleranz der klassischen Neuroleptika**

#### **Zusammenfassung**

**Ziel der Arbeit:** Die Beurteilung der Wirksamkeit der hohen Dosen von Olanzapin in der Behandlung der akuten erzeugenden Symptome beim Patienten, der an paranoide Schizophrenie krank ist und die klassischen Neuroleptika schlecht verträgt. Außerdem wurde beschlossen, den Einfluss der hohen Dosen von Olanzapin auf den Prolaktinspiegel im Blut zu bestimmen und Olanzapin und klassische Neuroleptika in diesem Bereich zu vergleichen.

**Methode:** Mit höheren Dosen als Standard Dosen von Olanzapin wurde der Patient mit der

Diagnose paranoide Schizophrenie mit positiven Symptomen behandelt, der schlecht klassische neuroleptische Mittel verträgt und bei dem keine therapeutische Wirksamkeit nach den gewöhnlich angewandten Dosen von Olanzapin erzielt wurde. Zur Beurteilung des psychischen Zustandes wurde die PANSS - Skala verwendet und zur Beurteilung der unerwünschten Wirkungen die Simpson und Angus Skala in der Modifizierung von Webel.

**Ergebnisse:** Während der Behandlung mit hohen Dosen von Olanzapin trat bei dem Patienten eine starke Reduktion in den PANSS - Scores auf. Es wurde auch eine signifikante Reduktion in den Simpson und Angus Scores bei hohen Beginnscores beobachtet, die die Folge der Anwendung der klassischen Neuroleptika ist. Während der Therapie wurden die Steigerung des Prolaktinspiegels und Glykämie nicht notiert (im Vergleich mit dem Anfangsspiegel).

**Schlussfolgerungen:** Hohe Dosen von Olanzapin sind eine wirksame und sichere Methode bei der Behandlung der paranoiden Schizophrenie, die mit starker Intensität der positiven Symptome bei den Personen verläuft, die schlecht klassische Neuroleptika vertragen.

### **L'application de grandes doses de l'olanzapine dans la thérapie de la rechute aiguë de schizophrénie chez le patient avec l'intolérance des neuroleptiques classiques – description d'un cas**

#### **Résumé**

**Objectif:** estimer l'efficacité de grandes doses de l'olanzapine dans la thérapie de schizophrénie d'un patient souffrant de l'intolérance des neuroleptiques classiques. On essaie en plus de déterminer l'influence de grandes doses de l'olanzapine sur le niveau de la prolactine dans le sang et de comparer l'olanzapine et les neuroleptiques classiques.

**Méthode:** on traite un patient souffrant de schizophrénie avec la prédominance des symptômes positifs et avec l'intolérance des neuroleptiques classiques et sans l'effet thérapeutique après les doses standardisées de l'olanzapine – on lui applique les doses très grandes de l'olanzapine. Pour estimer son état psychique on utilise l'échelle PANSS, pour définir les effets défavorables – les échelles: de Simpson et d'Angus avec les modifications de Webel.

**Résultats:** pendant cette thérapie de grandes doses de l'olanzapine on note la grande réduction des points de l'échelle de PANSS chez ce patient. On voit le même effet dans les échelles de Simpson et de Angus tandis que pendant la thérapie des neuroleptiques classiques ces points ont été très élevés. On ne note pas d'accroissement du niveau de la prolactine et de la glucose (comparés au niveau initial après la thérapie classique).

**Conclusions:** les grandes doses de l'olanzapine sont très efficaces et sûres dans la thérapie de schizophrénie des personnes avec la prédominance des symptômes positifs et avec l'intolérance des neuroleptiques classiques.

#### **Piśmiennictwo**

1. Tollefson GD, Canadian Collaborative Group. *Research on cognition in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 249–258.
2. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10*. Kraków–Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”. Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1997.
3. Mountjoy Ch, Baldacchino A, Stubbs JH. *British experience with high-dose olanzapine for treatment-refractory schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1999; 156 (supl.) 158–159.
4. Reich J. *Use of high-dose olanzapine in refractory psychosis*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 661.
5. Sheitman B, Lindgren J, Early J, Sved M. *High-dose olanzapine for treatment-refractory Schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1997; 154: 1626.

Otrzymano: 12.06.2003  
Zrecenzowano: 6.10.2003  
Przyjęto do druku: 3.02.2004

Adres: Akademia Medyczna  
20-439 Lublin, ul. Głuska 1