

Krzysztof CISZOWSKI<sup>1</sup>  
Jacek SEIN ANAND<sup>2,3</sup>

## Zaburzenia elektrokardiograficzne w ostrych zatruciach olanzapiną

### Electrocardiographic abnormalities in acute olanzapine poisonings

<sup>1</sup>Klinika Toksykologii i Chorób Środowiskowych  
Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum w Krakowie  
p.o. Kierownika Kliniki: Dr n. med. *Piotr Hydzik*

<sup>2</sup>Zakład Toksykologii Klinicznej  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Zakładu:  
Dr hab. med. *Jacek Sein Anand*

<sup>3</sup>NZOZ Pomorskie Centrum Toksykologii  
w Gdańsku  
Kierownik Jednostki:  
Dr n. med. *Wojciech Waldman*

#### Dodatkowe słowa kluczowe:

olanzapina  
ostre zatrucie  
EKG

#### Additional key words:

olanzapine  
acute poisoning  
ECG

**Wprowadzenie:** Olanzapina jest neuroleptykiem atypowym od wielu lat stosowanym w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. Zatrucia olanzapiną mogą wywoływać efekty kardi toksyczne w postaci zaburzeń EKG. Cel pracy: Ocena charakteru i częstości występowania zaburzeń elektrokardiograficznych u pacjentów z ostrym zatruciem olanzapiną. **Materiał:** 23 dorosłych (śr. wiek 38,4 ± 15,5 lat) pacjentów z ostrym zatruciem olanzapiną, w tym 10 mężczyzn (30,4 ± 8,1 lat) i 11 kobiet (45,7 ± 17,2 lat), przy czym 1 mężczyzna i 1 kobieta ulegli zatruciu dwukrotnie. U wszystkich pacjentów potwierdzono toksyczne stężenie olanzapiny w surowicy (>100 ng/ml). **Metodyka:** Ocena zapisów EKG wykonanych u pacjentów w pierwszej dobie hospitalizacji z automatycznym pomiarem czasów trwania PQ, QRS i QTc oraz identyfikacją zaburzeń rytmu i przewodzenia na podstawie wizualnej analizy morfologii krzywych EKG. **Opracowanie statystyczne wyników z zastosowaniem metod statystyki opisowej.** **Wyniki:** W badanej grupie stwierdzono średnie wartości czasów trwania: PQ - 135 ± 23 ms, QRS - 91 ± 12 ms i QTc - 453 ± 48 ms. Najczęstszymi zaburzeniami EKG były wydłużenie QTc i częstoskurcz nadkomorowy (w tym zatokowy) - po 22%; rzadziej obserwowano zmiany ST-T (17%) i przedwczesne pobudzenia nadkomorowe (9%); w pojedynczych przypadkach (po 4%) obecne były: przedwczesne pobudzenia komorowe, blok odnóg pęczka Hisa, bradykardia zatokowa i migotanie przedsionków. **Wnioski:** W przebiegu ostrych zatruc olanzapiną: (1) często występuje wydłużenie odstępu QTc, jednak rzadko prowadzi ono do rozwoju częstoskurczu torsade de pointes; (2) często występują zaburzenia związane z szybkimi rytмами nadkomorowymi, jednak rzadko są przyczyną niemiarowych tachyarytmii, np. migotania przedsionków; (3) zaburzenia przewodzenia (bloki AV, bloki odnóg pęczka Hisa) nie są charakterystycznymi zaburzeniami; (4) obserwowane zaburzenia EKG podkreślają potrzebę stałego monitorowania elektrokardiograficznego u tych pacjentów.

**Background:** Olanzapine is an atypical antipsychotic used for many years in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. Poisonings with this medicine can result with cardiotoxic effects in the form of ECG abnormalities. **Aim of the study:** To evaluate the nature and incidence of electrocardiographic abnormalities in patients with acute olanzapine poisoning. **Material:** 23 adult (mean age 38.4 ± 15.5 years) patients with acute olanzapine poisoning, including 10 men (30.4 ± 8.1 years) and 11 women (45.7 ± 17.2 years), where 1 man and 1 woman were poisoned twice. The toxic serum level of olanzapine (above 100 ng/mL) was confirmed in each patient. **Methods:** Evaluation of electrocardiograms performed in patients in the first day of hospitalization with automatic measurement of durations of PQ, QRS and QTc and the identification of arrhythmias and conduction disorders on the basis of visual analysis of the ECG waveforms. **Statistical analysis of the results using the methods of descriptive statistics.** **Results:** The mean durations of PQ, QRS and QTc in the study group were as follows: 135 ± 23 ms, 91 ± 12 ms, and 453 ± 48 ms, respectively. The most common ECG abnormalities were prolonged QTc and supraventricular tachycardia (including sinus tachycardia) - each 22%; less common were ST-T changes (17%) and supraventricular premature complexes (9%), and only in individual cases (4%) ventricular premature complexes, bundle branch block, sinus bradycardia and atrial fibrillation were present. **Conclusions:** In the course of acute olanzapine poisonings: (1) prolonged QTc interval is quite common, but rarely leads to torsade de pointes tachycardia; (2) fast supraventricular rhythms are also common, but rarely cause irregular tachyarrhythmias, eg. atrial fibrillation; (3) conduction disorders (atrioventricular blocks, bundle branch blocks) are not typical abnormalities; (4) the observed ECG abnormalities emphasize the need of continuous ECG monitoring in these patients.

Adres do korespondencji:  
dr n. med. Krzysztof Ciszowski  
Klinika Toksykologii i Chorób Środowiskowych  
CM UJ  
31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10  
tel./fax: (12) 424-89-02  
e-mail: wt\_poohatek@wp.pl

## Wprowadzenie

Neuroleptyki atypowe są od wielu lat stosowane w leczeniu schorzeń psychicznych, takich jak schizofrenia czy choroba afektywna dwubiegunowa [12]. Ich przedstawicielem z grupy tienobenzodiazepin jest olanzapina, która pod względem farmakodynamicznym zaliczana jest wraz z klozapiną i kwetiapiną do podgrupy MARTA, tj. neuroleptyków o działaniu wieloreceptorowym (multi-acting receptor-targeted antipsychotics), gdyż wykazuje powinowactwo nie tylko do receptorów 5HT<sub>2A</sub> i D<sub>2</sub>, ale również cholinergicznym, histaminergicznym, adrenergicznym i innych. [15].

Stosowanie olanzapiny nawet w dawkach terapeutycznych może wiązać się z efektami kardiotoksycznymi w postaci zaburzeń rytmu serca [13,38]. Ponieważ stosowanie leku w grupie osób ze schorzeniami psychicznymi sprzyja jego nadużyciom, to zwłaszcza w tej grupie kontrola zapisów EKG, a niekiedy jego stałe monitorowanie, wydaje się szczególnie istotne.

Celem niniejszej pracy jest ocena charakteru i częstości występowania zaburzeń elektrokardiograficznych u pacjentów z ostrym zatruciem olanzapiną.

## Materiał

Grupa badana składała się z 23 pacjentów z ostrym zatruciem olanzapiną, w tym 19 hospitalizowanych w Klinice Toksykologii CM UJ w Krakowie i 4 w I Klinice Chorób Wewnętrznych i Ostrego Zatrucia AM w Gdańsku w latach 2005-2008. W grupie było 10 mężczyzn i 11 kobiet, przy czym 1 mężczyzna i 1 kobieta ulegli zatruciu dwukrotnie. Średni wiek pacjentów w badanej grupie wynosił 38,4 (SD=15,5) lat, przy czym mężczyźni byli średnio około 15 lat młodsi od kobiet: 30,4 (SD=8,1) vs. 45,7 (SD=17,2) lat. U wszystkich pacjentów potwierdzono toksyczne stężenie olanzapiny w surowicy (powyżej 100 ng/ml). U 11 osób stwierdzono mieszane zatrucie olanzapiną i innymi lekami, natomiast u 6 osób olanzapiną i alkoholem.

Wszystkie osoby biorące udział w badaniu były pełnoletnie i wyraziły pisemnie świadomą zgodę na udział w badaniu.

## Metodyka

Obserwacja miała charakter prospektywny i została pozytywnie zaopiniowana przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Zapis elektrokardiograficzny, wykonany u pacjentów w pierwszej dobie hospitalizacji, oceniano z uwzględnieniem czasów trwania odstępów PQ, QTc, zespołu QRS oraz obecności specyficznych zaburzeń rytmu i przewodzenia. Pomiarów czasów trwania ww. parametrów wykonano metodą automatyczną z użyciem aparatu elektrokardiograficznego AsCARD-3 firmy Aspel. Identyfikację poszczególnych zaburzeń rytmu oparto o wizualną analizę morfologii krzywych w zapisach EKG.

Opracowanie statystyczne badanej grupy obejmowało metody statystyki opisowej, polegające na podaniu dla poszczególnych parametrów: liczebności zarejestrowanych przypadków (n), odsetków w stosunku do całej grupy (%), wartości średnich (x̄), maksymalnych (max), minimalnych (min) oraz odchyłań standardowych (SD). Analizy statystyczne przeprowadzono odpowiednimi narzędziami zawartymi w pakiecie STATISTICA wersja 9.0 PL (StatSoft, Inc., Tulsa, Oklahoma, USA; licencja StatSoft Polska, Kraków, Polska).

## Wyniki

W badanej grupie średnia dawka przyjętej olanzapiny wynosiła 361,5 mg (n=20; SD=228,6), a czas od zażycia leku do hospitalizacji wynosił średnio 4,3 h (n=17; SD=3,6).

Tabela I

Średnie (x), minimalne (min) i maksymalne (max) czasy trwania parametrów EKG: PQ, QRS i QTc w badanej grupie. SD - odchylenie standardowe.

Mean (x), minimal (min) and maximal (max) durations of ECG parameters: PQ, QRS and QTc in the study group. SD - standard deviation.

Parametr	PQ	QRS	QTc
min	65	50	362
max	180	112	568
x̄	134,6	91,0	453,4
SD	22,6	12,3	48,0

Tabela II

Częstość zaburzeń elektrokardiograficznych w przebiegu ostrego zatrucia olanzapiną w badanej grupie oraz w obserwacji innych autorów. Objasnienia: n - liczebność grupy; bd - brak danych; SVT - częstoskurcz nadkomorowy; PSVCs - przedwczesne pobudzenia nadkomorowe; PVCs - przedwczesne pobudzenia komorowe; VT - częstoskurcz komorowy.

Frequency of electrocardiographic changes in patients with acute olanzapine poisoning. Comparison of the study group with other authors' observations. Explanations: n - number of patients; bd - lack of data; SVT - supraventricular tachycardia; PSVCs - premature supraventricular complexes; PVCs - premature ventricular complexes; VT - ventricular tachycardia.

Objawy	Grupa badana (n=23)	Bums M.J. [3] (n=21)	Palenzona S. i wsp. [31] (n=26)	Morgan M. i wsp. [27] (n=37)	Łącznie
Zmiany w EKG					
↑ PR (↑ PQ)	0	0	bd	1 (4%)	0
↑ QRS	0	0	bd	0	0
↑ QTc	5 (22%)	0	1 (4%)	0	6 (5,6%)
zmiany ST-T	4 (17%)	3 (14%)	1 (4%)	1 (4%)	8 (11,4%)
Zaburzenia rytmu					
SVT	5 (22%)	0	bd	0	5 (6,2%)
PSVCs	2 (9%)	bd	bd	bd	2 (9,0%)
PVCs	1 (4%)	0	1 (4%)	0	2 (4,1%)
VT	0	0	bd	0	0
bloki	1 (4%)	bd	bd	0	1 (1,7%)
bradykardia	1 (4%)	0	bd	3 (8%)	4 (4,9%)

Na podstawie zapisów EKG stwierdzono w badanej grupie średnie, minimalne i maksymalne wartości czasów trwania: odstępu PQ, zespołu QRS i odstępu QTc, które zestawiono w tabeli I.

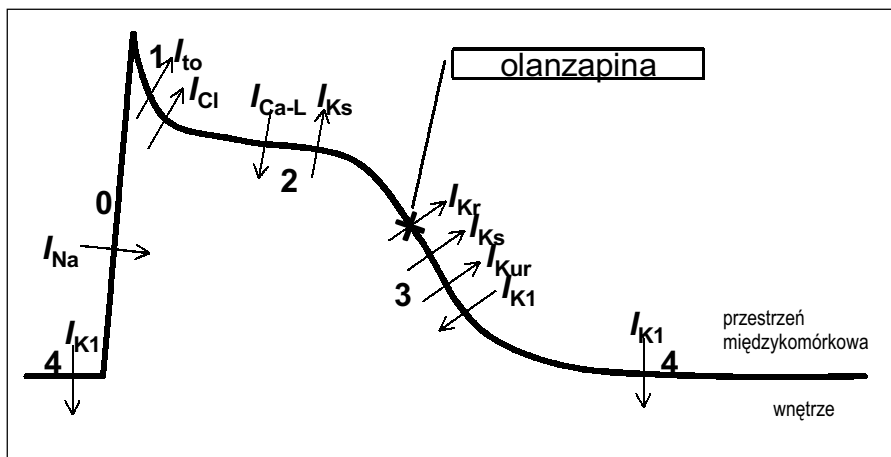
U 4 pacjentów obserwowano częstoskurcz zatokowy 117-145 uderzeń/min, u 3 pacjentów - zespołu rS<sub>r</sub> w odprowadzeniach V1 lub V2, w 2 przypadkach - dodatkowe pobudzenia pochodzenia nadkomorowego, natomiast w pojedynczych przypadkach obserwowano:

- obniżenia ST do 1 mm w II, III, aVF i V5-6;
- pojedyncze pobudzenia dodatkowe pochodzenia komorowego;
- wstawki migotania przedsionków;
- częstoskurcz z wąskimi zespołami QRS o częstości 190 uderzeń/min;
- blok dwuwiązkowy przedniej wiązki lewej odnogi (LAH) i prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB);
- zmiany morfologii załamek P (dwufazowe, dwugarbne), głównie w V1;
- zmiany morfologii załamek T (dwufazowe, ujemne) w różnych odprowadzeniach.

Charakter niektórych zmian elektrokardiograficznych w ostrym zatruciu olanzapiną oraz ich częstość w grupie badanej i porównawczo w obserwacjach innych autorów zestawiono w tabeli II. Za górną granicę normy dla QTc przyjęto wartość 0,483 s dla korekcji odstępu QT względem częstości rytmu wg wzoru Bazetta [24].

## Dyskusja i omówienie wyników

Olanzapina może wywierać efekt kardiotoksyczny widoczny jako patologiczne zmiany w zapisie EKG. Najczęstszym odnotowanym zaburzeniem w grupie badanej było wydłużenie QTc, które obserwowano u 22% osób. Częstość ta jest zbliżona do danych zawartych w innej pracy jednego z autorów 21,1% [5] i chociaż znacznie przekracza wartość 3,2% oszacowaną przez Tan H.H. i wsp. na podstawie opisów pojedynczych przypadków zebranych z literatury, to mieści się w zakresie 3,8-55% wyznaczonym przez tych samych autorów na podstawie 7 serii przypadków [35]. W grupie badanej maksymalne wydłużenie QTc wynosiło 568 ms u 23-letniej kobiety po monointoksykacji 450 mg olanzapiny. U pacjentki tej nie obserwowano zaburzeń elektrolitowych ani nie stosowano w leczeniu leków mogących potencjalnie wydłużyć QTc. Co ciekawe, ta sama pacjentka uległa 3 lata później mieszanemu zatruciu olanzapiną (970 mg) i sulpirydem (6,2 g) i wówczas QTc osiągnęło wartość tylko 469 ms. Innymi przykładami wydłużenia QTc w ostrym zatruciu samą tylko olanzapiną jest 40-letnia kobieta po przyjęciu 280 mg olanzapiny (QTc = 551 ms) oraz 60-letnia kobieta po nadużyciu 300 mg leku (QTc = 520 ms), przy czym u pierwszej dodatkowym czynnikiem sprzyjającym wydłużeniu QTc była znaczna hipokaliemia 2,72 mmol/l. Odnosząc się do stwierdzenia zawartego w pracy Tana H.H. i wsp. z 2009 roku, że w obszernym przeglądzie literatury nie znaleźli oni żadnego przypadku mono-



Rycina 1

Potencjał czynnościowy kardiomiocyta składa się z 5 faz (0 - szybka depolaryzacja, 1 - wstępna repolaryzacja, 2 - plateau, 3 - szybka repolaryzacja, 4 - potencjał spoczynkowy), z których każda zależy od przepływu prądów jonowych (I) przez kanały jonowe w błonie komórkowej:  $I_{Na}$  - szybki prąd sodowy,  $I_{Cl}$  - prąd chlorkowy,  $I_{Ca-L}$  - prąd wapniowy przez kanały typu L,  $I_{K1}$  - dokomórkowy prostowniczy prąd potasowy,  $I_{to}$  - przejściowy odkomórkowy prąd potasowy,  $I_{Ks}$  - wolno aktywowany opóźniony prostowniczy prąd potasowy,  $I_{Kr}$  - szybko aktywowany opóźniony prostowniczy prąd potasowy,  $I_{Kur}$  - ultraszybki opóźniony prostowniczy prąd potasowy (przedsionki). Wpływ olanzapiny na potencjał czynnościowy objaśniono w tekście.

Cardiac action potential consists of 5 phases (0 - rapid depolarization, 1 - initial repolarization, 2 - plateau, 3 - rapid repolarization, 4 - resting membrane potential). Each phase depends on the flow of ion currents (I) through ion channels in cell membrane:  $I_{Na}$  - rapid sodium current,  $I_{Cl}$  - chloride current,  $I_{Ca-L}$  - calcium current through L-type channels,  $I_{K1}$  - inwardly rectifying potassium current,  $I_{to}$  - transient outward potassium current,  $I_{Ks}$  - slowly activating delayed rectifier potassium current,  $I_{Kr}$  - rapidly activating delayed rectifier potassium current,  $I_{Kur}$  - ultra rapidly activating delayed rectifier potassium current (atria). The influence of olanzapine on action potential was explained in the text

intoksykacji olanzapiną z wydłużeniem QTc, to przytoczone przez autorów niniejszej pracy 3 przypadki wydłużenia QTc są prawdopodobnie pierwszymi o takim charakterze opisywanymi w literaturze. Dotychczas opisano kilka przypadków wydłużenia QTc przy stosowaniu olanzapiny w dawkach terapeutycznych [10, 14, 34] z maksymalnym wydłużeniem do 485 ms [10]. Pomimo tego olanzapinę uważa się za lek względnie bezpieczny, który w dawkach leczniczych nie przyczynia się do wydłużenia QTc skutkującego potencjalnie śmiertelnymi, komorowymi zaburzeniami rytmu [8].

Wydłużenie czasu trwania QTc jest związane z ryzykiem rozwoju niebezpiecznej dla życia arytmii - polimorficznego częstoskurczu komorowego zwanego *torsade de pointes* (TdP). W literaturze nie ma jednoznacznie przyjętej górnej granicy normy dla QTc i wartości <440 ms generalnie uważa się za prawidłowe, natomiast przedziały 440-460 ms u mężczyzn i 440-470 ms u kobiet są przedziałami granicznymi [25]. Za czynnik ryzyka rozwoju TdP uważa się wydłużenie QTc >500 ms lub o przynajmniej 60 ms ponad wartość wyjściową [29]. Olanzapina stosowana w dawkach terapeutycznych wydłuża QTc o 4-6 ms w odróżnieniu od neuroleptyku I generacji, tiorydazyny, która może wydłużać QTc o nawet 35 ms [40]. Innymi czynnikami rozwoju TdP są m.in.: płeć żeńska, zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia), choroby serca (zapalenie, dysfunkcja lewej komory, choroba niedokrwienna, nadciśnienie, arytmie komorowe), inne schorzenia (wątroby, nerek, niedoczynność tarczycy, udar mózgu), leki wydłużające QTc (makrolidy, diuretyki, przeciwarytmiczne,

neuroleptyki, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne) [25]. W badanej grupie nie stwierdzono żadnego przypadku TdP wywołanego nadużyciem olanzapiny, podobnie jak w znacznie obszerniejszym przeglądzie Tana H.H. i wsp. [35]. Jeon J.H. i wsp. przedstawił opis przypadku 42-letniej kobiety, która miała wielokrotny TdP związany z wydłużeniem QTc do 591 ms, objawiający się klinicznie jako napady drgawek, a za którego czynnik sprawczy autorzy uznali przyjmowaną przez chorą olanzapinę [18]. Przypadek nagłego zatrzymania krążenia (NZK) opisał polscy autorzy u 53-letniej kobiety leczonej olanzapiną, u której stwierdzono wydłużenie QTc do maksymalnie 660 ms, jednak bezpośrednią przyczyną NZK było zarejestrowane migotanie komór bez poprzedzającego TdP, zaś za wydłużenie QTc mogła po części odpowiadać uporczywa hipokaliemia [17].

Mechanizm nabytego zespołu długiego QT wywołany działaniem leków przeciwpsychotycznych polega na hamowaniu przez nie szybkiej komponenty opóźnionego prostowniczego prądu potasowego IKr poprzez otwieranie napięciem kanał potasowy Kv11.1 (hERG), kodowany przez gen hERG (*human ether-a-go-go related gene*). Odkomórkowy prąd potasowy IKr jest jednym z głównych elementów odpowiedzialnych za prawidłowy przebieg fazy 3 (szybkiej repolaryzacji) potencjału czynnościowego kardiomiocytów [33]. Podobnie jak leki przeciwarytmiczne klasy III, olanzapina posiada bezpośredni, zależny od dawki, efekt elektrofizjologiczny na komórki mięśnia sercowego, polegający na wydłużaniu czasu trwania QT przez blokowanie prądu IKr [1,28], natomiast nie ma wpływu na inne prądy, w tym: przejściowy

odkomórkowy prąd potasowy Ito, ultraszybki opóźniony prostownicz prąd potasowy Isus (IKur), dokomórkowy prostownicz prąd potasowy IK1, a także szybki prąd sodowy INa (zobacz rycina 1) [7]. Przedłużona blokada prądu IKr może spowodować dostateczne wydłużenie odstępu QT, ażeby wywołać dodatkowe potencjały zwane wczesnymi potencjałami podepolaryzacyjnymi. Te ostatnie mogą spowodować powstanie wielogniskowych, przedwczesnych pobudeń komorowych, które mogą wywołać napad TdP, zwłaszcza jeśli pobudzający załamek T (tzw. R na T) lub ułożą się w sekwencję krótki-długi-krótki (tj. pobudzenie przedwczesne - przerwa wyrównawcza - pobudzenie przedwczesne) [30,37]. W grupie badanej u 62-letniej kobiety po przyjęciu 300 mg olanzapiny obecne były dodatkowe pobudzenia komorowe i nadkomorowe, jednak nie wiązało się to z wydłużeniem QTc (407 ms) ani tym bardziej TdP. Efekt arytmogenny i związane z nim ryzyko nagłej śmierci sercowej, wyrażone stosunkiem stężenia leku w miokardium do stężenia w osoczu, wynosi dla olanzapiny 2,7, zatem jest niskie w porównaniu z innymi lekami o znaczącym efekcie arytmogennym z ww. stosunkiem >4 [36]. Prawdopodobnie może to również wynikać z relatywnie niskiego powinowactwa olanzapiny do kanałów hERG (IC50 = 6013 nmol; IC50 - stężenie ligandu hamujące połowę dostępnych receptorów) w porównaniu np. z risperidonem (IC50 = 167 nmol), czy tiorydazyną (IC50 = 191 nmol) [20].

Za zaburzeniami okresu repolaryzacji wywołanymi zatruciem olanzapiną, poza wydłużeniem QTc, mogą przemawiać także zmiany morfologii załamka T (dwufazowe, dwugarbne), czy obniżenie odcinka ST, obserwowane w pojedynczych przypadkach w badanej grupie. Podobne zmiany były raportowane przez innych autorów [6].

Zaburzenia okresu depolaryzacji są rzadko spotykane w zatruciu olanzapiną. W grupie badanej, podobnie jak w poprzedniej publikacji autora [5], nie stwierdzono żadnego przypadku wydłużenia czasu trwania zespołu QRS. W literaturze autorzy znaleźli jeden przypadek poszerzenia QRS wywołany nadużyciem olanzapiny [11]. Efekt ten jest zapewne spowodowany brakiem wpływu lub bardzo nieznacznym wpływem olanzapiny na kanały sodowe, warunkujące fazę 0 potencjału czynnościowego kardiomiocytów [7].

W grupie badanej nie stwierdzono przypadków wydłużenia odstępu PQ i związanych z tym zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Podobnie w literaturze autorzy nie znaleźli przypadków ostrych zatruc olanzapiną z wydłużeniem PQ, aczkolwiek znane są przypadki terapii olanzapiną, w czasie której obserwowano blok AV I° z wydłużeniem odstępu PQ [21,32]. Ostatnio pojawiły się także doniesienia o powodowaniu przez olanzapinę, przyjmowanej w dawce terapeutycznej, zagrożającego życia, całkowitego bloku AV [18,22]. Spośród innych zaburzeń przewodzenia w grupie badanej odnotowano przypadek dwuwiązkowego bloku RBBB + LAH u 23-letniego mężczyzny po zażyciu 215 mg

olanzapiny, czego również nie potwierdzono w dostępnej literaturze. Ponadto u 3 pacjentów obserwowano zmiany przewodzenia o typie rSr' w odprowadzeniach V1-V2, co może być wyrazem niepełnego RBBB.

Częstym zaburzeniem w zatruciu olanzapiną jest częstoskurcz zatokowy, który w grupie badanej występował u 17%, jednak był rzadziej obserwowany niż w poprzedniej pracy autora (~60%) [5]. Liczne przypadki zatruc olanzapiną opisywane w literaturze także potwierdzają występowanie tego objawu: 130 [39], 159 [6] i 160 uderzeń/min [2]. W jednym przypadku w grupie badanej, u 56-letniej kobiety, obserwowano częstoskurcz z wąskimi zespołami QRS o częstotliwości 190 uderzeń/min, dla którego nie udało się zidentyfikować rozrusznika wiodącego. Wszystkie zaburzenia związane z przyspieszeniem rytmu serca wynikają z działania cholinolitycznego olanzapiny na receptory M1 w sercu oraz mogą być wynikiem odruchowej tachykardii, kompensującej hipotensję wywołaną działaniem  $\alpha$ 1-adrenolitycznym tego leku [3]. Oprócz miarowych rytmów w zatruciu olanzapiną mogą występować także tachyarytmie nadkomorowe, czego dowodem jest migotanie przedsionków u 70-letniej kobiety (dawka 200 mg olanzapiny) w grupie badanej, a także doniesienia z literatury [9]. Co więcej, migotanie przedsionków może zostać wyzwolone także przyjęciem terapeutycznej dawki leku [38].

Relatywnie rzadko objawem zatrucia olanzapiną jest bradykardia, której częstość występowania szacuje się na 4% (grupa badana) do 8% [27]. W literaturze dostępne są opisy przypadków bradykardii zatokowych wywołanych terapeutycznymi dawkami olanzapiny, zazwyczaj współistniejącej z hipotermią [16,23] lub hipotensją [26]. W rzadkich przypadkach znacznej bradykardii (40-48 uderzeń/min) mogą towarzyszyć zaburzenia repolaryzacji (dwufazowe załamki T, wydłużenie QTc do 503 ms) [4] oraz poważne zaburzenia hemodynamiczne (wstrząs) [4,19]. Mechanizm bradykardii w wyniku działania olanzapiny nie jest jasny, ale niewykluczone, że jest ona wtórnym objawem do obserwowanej hipotermii.

## Wnioski

W przebiegu ostrych zatruc olanzapiną:

1. Częstość nieprawidłowości w badaniu EKG jest wydłużenie odstępu QTc, które jednak rzadko prowadzi do rozwoju częstoskurczu TdP.

2. Często występują zaburzenia związane z szybkimi rytmami nadkomorowymi, jednak rzadko są one przyczyną niemiaryowych tachyarytmii, np. migotania przedsionków.

3. Zaburzenia przewodzenia (bloki AV, bloki odnog pęczka Hisa) nie są charakterystycznymi zaburzeniami dla tych zatruc.

4. Obserwowane zaburzenia EKG podkreślają potrzebę stałego monitorowania elektrokardiograficznego u tych pacjentów.

## Piśmiennictwo

1. Alvarez P.A., Pahissa J.: QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr. Drug Saf.* 2010, 5, 97.
2. Ballesteros S., Martínez M.A., Ballesteros M.A. et al.: A severe case of olanzapine overdose with analytical data. *Clin. Toxicol. (Phila.)* 2007, 45, 412.
3. Burns M.J.: The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2001, 39, 1.
4. Chen C.C., Tsai J.H., Yang P., Chung W.: Bradycardic shock associated with olanzapine. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2007, 41, 89.
5. Ciszowski K., Jenner B.: Ocena wybranych parametrów układu krążenia u osób z ostrym zatruciem olanzapiną. *Przegl. Lek.* 2006, 63, 454.
6. Cohen L.G., Fatalo A., Thompson B.T. et al.: Olanzapine overdose with serum concentrations. *Ann. Emerg. Med.* 1999, 34, 275.
7. Crumb W.J. Jr, Ekins S., Sarazan R.D. et al.: Effects of antipsychotic drugs on Ito, INa, Isus, IK1, and hERG: QT prolongation, structure activity relationship, and network analysis. *Pharm. Res.* 2006, 23, 1133.
8. Czekalla J., Beasley C.M. Jr, Dellva M.A. et al.: Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J. Clin. Psychiatry* 2001, 62, 191.
9. Davis L.E., Becher M.W., Tlomak W. et al.: Persistent choreoathetosis in a fatal olanzapine overdose: drug kinetics, neuroimaging, and neuropathology. *Am J. Psychiatry* 2005, 162, 28.
10. Dineen S., Withrow K., Voronovitch L. et al.: QTc prolongation and high-dose olanzapine. *Psychosomatics* 2003, 44, 174.
11. Dougherty T.J., Greene T.F., Farrell S.E., Roberts J.R.: Adult and pediatric olanzapine (Zyprexa) exposure. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1997, 35, 549.
12. Edwards S.J., Smith C.J.: Tolerability of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia or bipolar disorder: a mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Clin. Ther.* 2009, 31 Pt 1, 1345.
13. Gupta N., Malhotra P.: Olanzapine: a proarrhythmic drug? *Can. J. Psychiatry* 2002, 47, 683.
14. Gurovich I., Vempaty A., Lippmann S.: QTc prolongation: chlorpromazine and high-dose olanzapine. *Can. J. Psychiatry* 2003, 48, 348.
15. Horacek J., Bubenikova-Valesova V., Kopecek M. et al.: Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006, 20, 389.
16. Hung C.F., Huang T.Y., Lin P.Y.: Hypothermia and rhabdomyolysis following olanzapine injection in an adolescent with schizophreniform disorder. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2009, 31, 376.
17. Janion M., Dudek A., Sielski J., Janion-Sadowska A.: Zespół wydłużonego QT w przebiegu leczenia olanzapiną. *Kardiol. Pol.* 2006, 64, 986.
18. Jeon J.H., Her S.H., Chin J.Y. et al.: Complete atrioventricular block-induced Torsade de pointes, manifested by epilepsy. *Korean J. Intern. Med.* 2011, 26, 99.
19. Joye F., Orrillard M., Marion F. et al.: Severe intoxication probably from olanzapine (Zyprexa). Beneficial effect of glucagon. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1999, 18, 686.
20. Kongsamut S., Kang J., Chen X.L. et al.: A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs. *Eur. J. Pharmacol.* 2002, 450, 37.
21. Kosky N.: A possible association between high normal and high dose olanzapine and prolongation of the PR interval. *J. Psychopharmacol.* 2002, 16, 181.
22. Kreuzer P., Landgrebe M., Wittmann M. et al.: Hypothermie unter Olanzapin Eine Fallserie mit Literaturübersicht. *Nervenarzt* 2011 Jun 1 (w druku).
23. Lee T.W., Tsai S.J., Hwang J.P.: Severe cardiovascular side effects of olanzapine in an elderly patient: case report. *Int. J. Psychiatry Med.* 2003, 33, 399.
24. Luo S., Michler K., Johnston P., Macfarlane P.W.: A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J. Electrocardiol.* 2004, 37 Suppl., 81.
25. Mackin P.: Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum. Psychopharmacol.* 2008, 23 Suppl. 1, 3.
26. Markowitz J.S., DeVane C.L., Boulton D.W. et al.: Hypotension and bradycardia in a healthy volunteer following a single 5 mg dose of olanzapine. *J. Clin. Pharmacol.* 2002, 42, 104.
27. Morgan M., Hackett L.P., Isbister G.K.: Olanzapine overdose: a series of analytically confirmed cases. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007, 22, 183.
28. Morissette P., Hreiche R., Mallet L. et al.: Olanzapine prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J. Psychopharmacol.* 2007, 21, 735.
29. Ng T.M., Olsen K.M., McCartan M.A. et al.: Drug-induced QTc-interval prolongation in the intensive care unit: incidence and predictors. *J. Pharm. Pract.* 2010, 23, 19.
30. O'Brien P., Oyebo F.: Psychotropic medication and the heart. *Adv. Psychiatr. Treat.* 2003, 9, 414.
31. Palenzona S., Meier P.J., Kupferschmidt H., Rauber-Luethy C.: The clinical picture of olanzapine poisoning with special reference to fluctuating mental status. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2004, 42, 27.
32. Rajput M.I., Singh T., Rais T.: Olanzapine and Prolonged PR Interval. *Psychiatry (Edgmont)* 2006, 3, 9.
33. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M.: hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature* 2006, 440, 463.
34. Su K.P., Lane H.Y., Chuang C.L. et al.: Olanzapine-induced QTc prolongation in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Schizophr. Res.* 2004, 66, 191.
35. Tan H.H., Hoppe J., Heard K.: A systematic review of cardiovascular effects after atypical antipsychotic medication overdose. *Am. J. Emerg. Med.* 2009, 27, 607.
36. Titier K., Canal M., Dérivet E. et al.: Determination of myocardium to plasma concentration ratios of five antipsychotic drugs: comparison with their ability to induce arrhythmia and sudden death in clinical practice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004, 199, 52.
37. Titier K., Girodet P.O., Verdoux H. et al.: Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf.* 2005, 28, 35.
38. Waters B.M., Joshi K.G., Flynn J.: Olanzapine-associated new-onset atrial fibrillation. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008, 28, 354.
39. Weizberg M., Su M., Mazzola J.L. et al.: Altered mental status from olanzapine overdose treated with physostigmine. *Clin. Toxicol. (Phila.)* 2006, 44, 319.
40. Zaręba W., Lin D.A.: Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr. Q.* 2003, 74, 291.