

Jurij Bon<sup>1</sup>, Breda Barbič - Žagar<sup>2</sup>, Matevž Bevec<sup>3</sup>

# Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti olanzapina (Zolrix®) v zdravljenju shizofrenije in bipolarne manije

*Post-authorization Safety and Efficacy Study of Olanzapine (Zolrix®) in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Mania*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** shizofrenija, bipolarna manija, učinkovitost, varnost, orodisperzibilne tablete, olanzapin

Shizofrenija in bipolarna motnja sta duševni motnji, ki v svetu predstavljata pomemben javnozdravstveni problem, ki ga je z dovolj zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem mogoče razmeroma dobro obvladovati in nadzorovati. V želji izboljšati učinkovitost in varnost zdravljenja z antipsihotiki se z razvojem antipsihotikov druge generacije povečuje možnost za izbiro ustreznega oz. optimalnega zdravila ter tako omogoča učinkovito zdravljenje ob zmanjšani jakosti in pogostnosti neželenih učinkov. Izvedli smo neintervencijsko preizkušanje, v katerem je 163 bolnikov s shizofrenijo in bipolarno manijo jemalo olanzapin v obliki navadnih in orodisperzibilnih tablet (Zolrix® / Zolrix® orodisperzibilne tablete, Krka, d. d., Novo mesto). Zdravljenje s povprečnim odmerkom olanzapina 12,7 mg je zmanjšalo izraženost simptomov pri 79 % bolnikov. 41 % bolnikov je bilo zaradi izboljšanja simptomov le še mejno bolnih ali celo brez znakov bolezni. Bolniki so olanzapin zelo dobro prenašali. Le 25,2 % bolnikov je imelo med spremljanjem neželene učinke, ki so jih povezovali z zdravilom, ob koncu spremljanja pa le še 17,8 %. Neintervencijsko preizkušanje je pokazalo, da je najpogostejši neželeni učinek povečanje telesne teže, prisoten le pri 11 % bolnikov, zdravljenih z olanzapinom.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** schizophrenia, bipolar mania, efficacy, safety, orodispersible tablets, olanzapine

Schizophrenia and bipolar disorder are mental disorders that pose a real problem to the public health care system. Early diagnosis and treatment is instrumental in a relatively good management and control of these two diseases. Second-generation antipsychotics increase the likelihood of selecting the right, optimal medicine, which enables effective treatment at reduced strength and frequency of adverse reactions. We conducted a post-authorization study in which 163 patients with schizophrenia and bipolar mania received olanzapine in the form of regular and orodispersible tablets (Zolrix® / Zolrix® orodispersible tablets, Krka, d. d., Novo mesto). Treatment with an average dose of 12.7 mg of olanzapine reduced symptom expression in 79% of patients. Due to improvement in symptoms 41% of patients became only marginally ill or even symptom-free. Olanzapine was very well tolerated by patients. Only in 25.2% of patients medicine-related adverse reactions were noted during monitoring, while at the end of monitoring the number fell to 17.8%. The post-authorization study showed that the most frequent adverse reaction was weight gain, which was present in only 11% of patients treated with olanzapine.

---

<sup>1</sup> Mag. Jurij Bon, dr. med., Psihiatrična bolnišnica Begunje, Begunje 55, 4272 Begunje na Gorenjskem; Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Breda Barbič - Žagar, dr. med., Krka, d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

<sup>3</sup> Matevž Bevec, dipl. inž. fiz., Krka, d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; matevz.bevec@krka.biz

## UVOD

Shizofrenija je eden vodilnih javnozdravstvenih problemov. Prizadene skoraj 1 % svetovne populacije in poleg stiske, disfunkcije ter povečane umrljivosti tistih, ki za to duševno motnjo obolevajo, predstavlja veliko gospodarsko in družbeno breme. Za shizofrenijo, ki je pogosto sprejeta kot vzorčni primer težke duševne motnje, so značilni številni psihopatološki simptomi z različnih področij, ki jih v osnovi razvrščamo na pozitivne, negativne, afektivne in kognitivne (1).

Po smernicah NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) se za zdravljenje shizofrenije številni antipsihotiki druge generacije (atipični antipsihotiki) uporabljajo kot zdravila prvega izbora (2).

Tudi bipolarna motnja se v skupini razpoloženskih motenj uvršča med najbolj neprizanesljive bolezni. Klinična slika bolezni se razlikuje od bolnika do bolnika, skupno vsem pa je nihanje razpoloženja med dvema poloma simptomov – manijo in depresijo (3). Pri zdravljenju bipolarnе motnje primarno uporabljamo psihotropna zdravila, s katerimi želimo zmanjšati izraženost simptomov, stabilizirati razpoloženje in preprečiti ponovitve bolezni. Zaradi različnega odziva bolnikov na zdravila, je potrebno pri vsakem posamezniku določiti najustreznejšo vrsto zdravila za maksimalno učinkovitost in prenosljivost. Pri zdravljenju akutne oblike maničnih ali hipomaničnih epizod bipolarnе motnje se po priporočilih NICE uporabljajo stabilizatorji razpoloženja in nekateri atipični antipsihotiki, med katere je uvrščen tudi olanzapin (4).

## METODE

Leta 2010 smo zaključili neintervencijsko preizkušanje, v katerem smo spremljali učinkovitost in varnost navadnih in orodisperzibilnih tablet olanzapina (Zolrix® in Zolrix® orodisperzibilne tablete) v zdravljenju shizofrenije in bipolarnе manije. V ne-intervencijsko preizkušanje so bili vključeni bolniki obeh spolov, stari nad 18 let, s shizofrenijo in bipolarno manijo, v skladu s temeljnim povzetkom o lastnostih zdravila. V preizkušanje nismo vključili bolnikov preobčutljivih na olanzapin, bolnikov s tveganjem za razvoj glavkoma z zaprtim zakotjem ter nosečnic ali doje-

čih mater. Spremljanje bolnikov je trajalo 2 meseca (začetni obisk, kontrolni obisk in zaključni obisk po 8 tednih) (5).

## IZSLEDKI

V skupini, ki se je zdravila z Zolrix® navadnimi tabletami ali orodisperzibilnimi tabletami Zolrix®, je bilo 163 bolnikov in bolnic. Njihova povprečna starost je bila  $47,9 \pm 13,7$  let. Najstarejši bolnik je imel 85 let, najmlajši 18 let. Med njimi je bilo 47 % moških in 53 % žensk. Večji del bolnikov in bolnic (72 %) je imelo diagnosticirano shizofrenijo, preostanek (28 %) pa bipolarno manijo.

Povprečni začetni odmerek olanzapina je znašal 11 mg (ob 1. obisku), po 4 tednih (ob 2. obisku) je bil povečan na 12,8 mg. Povprečni odmerek se je tako med prvim in drugim obiskom povečal za 1,8 mg. Ob zadnjem (3. obisku) se povprečni odmerek ni znatno spremenil in je znašal 12,7 mg, maksimalni odmerek pa 25 mg. Pred sprejemom v preizkušanje je 85 % bolnikov že prejemale predhodno terapijo z antipsihotiki, 15 % bolnikov pa predhodno ni bilo zdravljenih (5, 6).

Za oceno jakosti bolezni je bila uporabljena lestvica CGI-S (*Clinical Global Impressions Scale – Severity*), ki z oceno od 1 (ni bolan) do 7 (zelo hudo bolan) ovrednoti izraženost bolezenskih znakov bolnika. Ob 1. obisku je bilo za oceno na voljo 163 bolnikov, ob drugem 162 in ob 3. obisku 160 bolnikov. Izraženost simptomov je bila ob 1. obisku ocenjena s povprečno oceno 4,21, ob 2. obisku s 3,54, po 3. obisku pa je bila povprečna ocena izraženosti bolezni še izboljšana in je znašala le še 2,89. Absolutna vrednost izboljšanja je bila za 1,33 točke. Relativno se je CGI-S med 1. in 2. obiskom izboljšala za 14,4 %, med 2. in 3. za 17,1 % ter 1. in 3. obiskom za 29 %. Ob 3. obisku je bilo 41 % bolnikov zaradi izboljšanja simptomov le še mejno bolnih ali celo brez znakov bolezni, manj kot 1 % bolnikov (1 bolnik) pa je bilo hudo bolnih ali zelo hudo bolnih (5, 6).

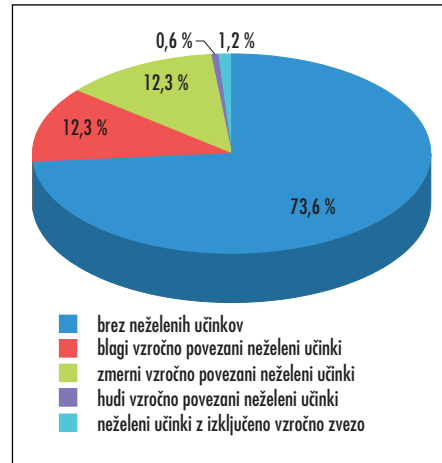
Ocena klinične učinkovitosti CGI-I (*Clinical Global Impressions Scale – Improvement*) Zolrixa® pri bolnikih, ki so bili vključeni v raziskavo do 3. obiska kaže, da se je stanje ob koncu raziskave pri kar 79 % bolnikov izboljšalo (izrazito, srednje, nezatno). Predvideni zaključek je opravilo kar 96,9 % bolnikov,



Slika 1. Klinična učinkovitost CGI (Clinical Global Impressions Scale Improvement).

ki so bili vključeni v neintervencijsko preizkušanje (5, 6). Podatki o klinični učinkovitosti Zolrixa® so grafično prikazani na sliki 1.

Zolrix® tablete (navadne in orodisperzibilne) so bolniki zelo dobro prenašali. 13 različnih neželenih učinkov pri obeh kontrolnih obiskih se je pojavilo pri 41 bolnikih, kar predstavlja 25,2% bolnikov. Odstotek bolnikov, pri katerem so se pojavili vzročno povezani neželeni učinki, je ob 3. obisku znašal le 17,8%, brez neželenih učinkov pa je bilo ob 3. obisku kar 81% bolnikov. Trije najpogostejši neželeni učinki so bili povišanje telesne teže (11%), sedacija (5,5%) in zaspanost (3,1%). Le 3 bolniki so prekinili zdravljenje zaradi neželenih učinkov. Na sliki 2 so prikazani podatki o pogostosti neželenih učinkov, ki so se pojavili



Slika 2. Neželeni učinki.

v času preizkušanja, glede na jakost in vzročno povezavo (5, 6).

## SKLEP

Rezultati neintervencijskega preizkušanja potrjujejo klinično učinkovitost Zolrixa®, ki se kaže v povprečni oceni izboljšanja bolezni (CGI-I) ter zmanjšanju povprečne ocene izraženosti bolezni (CGI-S). Varnost Zolrixa® je bila ocenjena na podlagi vzročno povezanih neželenih učinkov, kjer se je izkazalo, da skoraj tri četrtine zdravljenih bolnikov ni imelo neželenih učinkov. Lahko zaključimo, da je Zolrix® učinkovit in varen atipični antipsihotik, primeren za zdravljenje bolnikov s shizofrenijo in bipolarno manijo.

## LITERATURA

1. The Medical News: Schizophrenia: a major public health problem [internet]. Sydney: The Medical News [citirano 2010 Dec 16]. Dosegljivo na: <http://www.news-medical.net/news/20090914/Schizophrenia-A-major-public-health-problem.aspx>
2. NHS: 2002/030 NICE recommends newer antipsychotic drugs as one of the first line options for schizophrenia [internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence [citirano 2010 Dec 16]. Dosegljivo na: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=32383>
3. NHS: NICE clinical guideline 38 – bipolar disorder [internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence [citirano 2010 Dec 16]. Dosegljivo na: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10990/30193/30193.pdf>
4. Yatham LN. Clinical overview – introducing bipolar disorder – Module 1. BEAM.
5. Final Report. Post-authorization Safety and Efficacy Study of Olanzapine (Zolrix®) in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Mania. Data on File, Krka, d. d., Novo mesto, Ljubljana, 2010.
6. Smrekar J. Poročilo o statistični analizi: ne-intervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti olanzapina (Zolrix®) v zdravljenju shizofrenije in bipolarnе manije. Data on File, Krka, d. d., Novo mesto, Ljubljana, 2010.