

KVETIAPIN (SEROQUEL) PRI BOLNIKIH S SHIZOFRENIJO – POROČILO O SLOVENSКИH IZKUŠNJAH

*Lea Žmuc Veranič**, *Urban Groleger***, *Marga Kocmur****

UVOD

Zdravljenje z antipsihotiki je bistven sestavni del zdravljenja bolnikov s shizofrenijo. V Sloveniji je na voljo več atipičnih antipsihotikov, ki imajo v primerjavi s klasičnimi antipsihotiki manj neželenih učinkov in jih bolniki bolje prenašajo. Na različne antipsihotike se bolniki zaradi individualnih razlik različno odzovejo.

Kvetiapin (Seroquel) je atipični antipsihotik s podobnim receptorskim vezavnim profilom, kot ga ima klopazipin, tako glede antipsihotičnega delovanja kot glede nizkega potenciala za povzročanje ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Pri bolnikih s shizofrenijo je kvetiapin dokazano učinkovit v zdravljenju pozitivnih simptomov^{1,8}, negativnih simptomov^{1,2,3,8}, kognitivnih simptomov^{4,5,8} in afektivnih simptomov^{6,8}. Pojavljanje ekstrapiramidnih stranskih učinkov pri zdravljenju s kvetiapinom ni bilo višje kot pri placebo², je pa bilo pomembno nižje kot pri haloperidolu⁷. Pri kvetiapinu za razliko od risperidona in olanzapina tudi niso dokazali odmerka odvisnega pogostejšega pojavljanja EPS, kar je med antipsihotiki značilno samo še za klopazipin². Ugotovili so celo zmanjšanje simptomov parkinsonizma in akatizije⁸. Kvetiapin ima tudi pomembno nižji potencial za povečanje telesne teže kot olanzapin in klopazipin^{9,10}.

V nadaljevanju poročamo o klinični raziskavi s kvetiapinom (Seroquel), ki je bila prva izvedena raziskava o Seroquelu v Sloveniji.

* Lea Žmuc Veranič, dr. med. Psihiatrična klinika Ljubljana, Klinični oddelek za klinično psihiatrijo, Studenec 48, 1260 Ljubljana

** as. mag. Urban Groleger, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Klinični oddelek za klinično psihiatrijo, Studenec 48, 1260 Ljubljana

*** prof.dr. Marga Kocmur, dr.med., Psihiatrična klinika, Center za izvenbolnišnično psihiatrijo, Njegoševa 4, 1000 Ljubljana

METODE

Raziskava je bila postmarketinška, odprta, multicentrična, neprimerjalna in opazovalna. Ugotavljali smo učinkovitost, prenosljivost in sprejemljivost kvetiapina za bolnike, ki se zdravijo zaradi shizofrenije. Raziskavo je odobrila Republiška Komisija za medicinsko etiko, bolniki pa so podpisali pisni pristanek o sodelovanju.

V raziskavi smo podrobneje opredelili učinkovitost kvetiapina s pomočjo lestvic za oceno klinične slike CGI¹¹ in PANSS¹² in s pomočjo lestvice za funkcioniranje GAS¹³. Prenosljivost kvetiapina smo ugotavljali s pomočjo BARS¹⁴ lestvice za akatizijo in ACS – SR¹⁵, lestvice za ugotavljanje neželenih učinkov. Ocenili smo bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju s kvetiapienom. Oceno smo opravili trikrat: ob vključitvi, po 2 in po 6 tednih po vključitvi.

V raziskavi so sodelovali bolniki s shizofrensko psihozo, pri katerih je bila klinično indicirana uvedba ali zamenjava antipsihotične terapije zaradi slabega ali nepopolnega odziva na prejšnji antipsihotik ali zaradi izraženih neželenih učinkov. Indikacijo je postavil lečeči zdravnik. Bolniki so bili stari od 18 do 65 let. V raziskavo nismo vključili bolnikov, ki niso pristali na sodelovanje; ki jim je bilo dajanje kvetiapina kontraindicirano; za katere je bilo znano, da so rezistentni na kvetiapin; so imeli hkrati predpisan še drugi antipsihotik; bolnice, ki so bile noseče ali so dojile; bolniki, ki so imeli diagnozo afektivne ali shizoafektivne motnje; s hujšimi telesnimi boleznimi ali organsko prizadetostjo; z epilepsijo ali epileptičnimi napadi v anamnezi; so bili odvisni od alkohola ali ilegalnih drog; in so hkrati sodelovali v kateri drugi raziskavi.

Bolnikom smo uvedli kvetiapin v naraščajočih odmerkih tako, da je bolnik peti dan po vključitvi prejel 400 mg, razdeljeno v dva dnevna odmerka zjutraj in zvečer, hkrati pa se je v primeru, da je bolnik že prejemal antipsihotik, le ta zmanjševal po vnaprej določeni shemi. Po obdobju uvajanja se je dnevni odmerek kvetiapina prilagodil glede na klinični odgovor, neželene učinke in prenosljivost v razponu od 400 do 700 mg. Razen antipsihotikov, druga zdravila v raziskavi niso bila omejena. Izjema je bilo uvajanje novega antidepresiva po vključitvi bolnika v raziskavo, kar je bilo prepovedano.

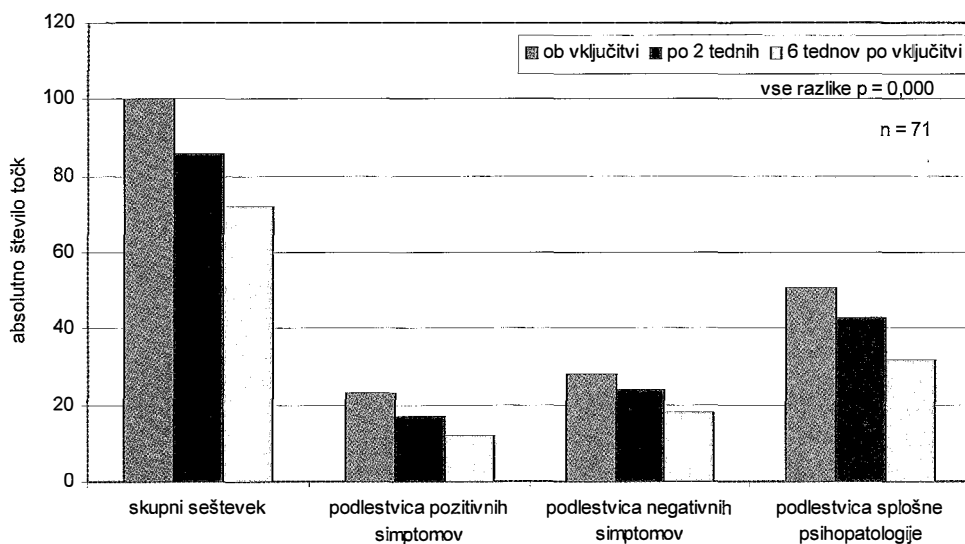
Statistična obdelava podatkov

Podatke smo obdelali z ustreznimi statističnimi metodami: aritmetična sredina, interval zaupanja, porazdelitev SD, test hi kvadrat, Wilcoxonov test rangov, t test za parne vzorce. Interval zaupanja je bil 95 %.

REZULTATI

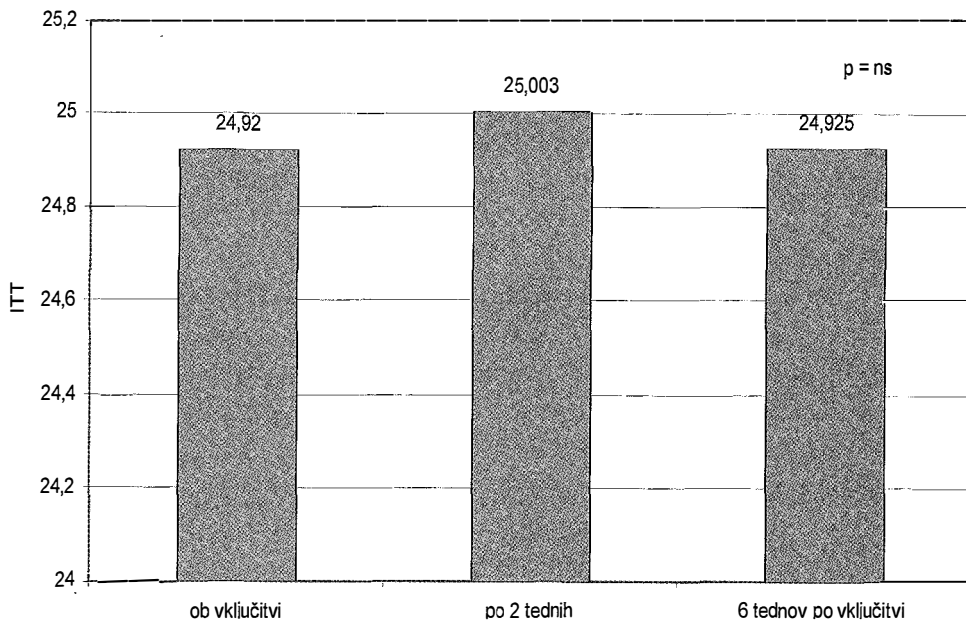
V raziskavo je bilo vključenih 35 moških, povprečno starih 34,3 leta ($SD \pm 13,3$) in 42 žensk, starih povprečno 38,6 let ($SD \pm 12,9$). Razlika v spolu in starosti ni bila statistično pomembna. Med raziskavo je bilo izključenih 7 bolnikov (9,1 %). Povprečni odmerek kvetiapina po uvajanju pa je bil 420,7 mg ($SD \pm 114,4$). Rezultati kažejo, da se je bolnikovo funkcioniranje, merjeno z lestvico GAS izboljšalo od 43,1 na 67,1 točke, oziroma za 24 točk, kar je statistično značilno ($t = 11,249$; $p = 0,000$). Zdravljenje s kvetiapiinom je pomembno zmanjšalo izraženost bolezni glede na oceno CGI, podlestvico izraženosti bolezni (5 ob vključitvi, 3 po 6 tednih zdravljenja, $p = 0,000$) (1 v lestvici pomeni, da ni bolan, 7 med najbolj bolnimi). Slika 1 prikazuje rezultate izraženosti simptomov po lestvici in podlestvicih PANSS in statistično značilnost izboljšanja. Izraženost simptomov bolezni se je glede na podlestvico pozitivnih in negativnih simptomov zmanjšala podobno: 9,24 ($t = 11,8$) vs. 9,37 ($t = 11,893$).

Slika 1 – Vrednosti PANSS skupna in podlestvica



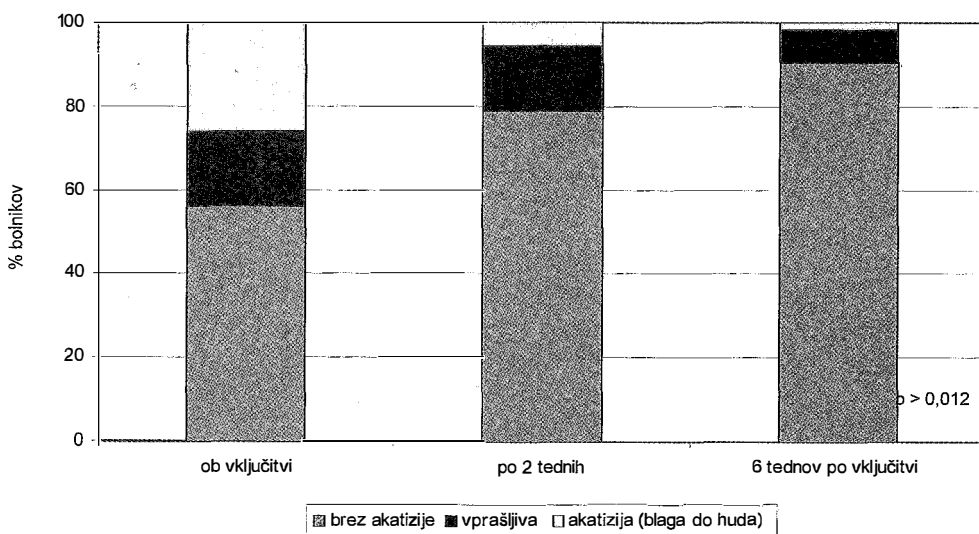
Opazovali smo tudi sistolični krvni tlak in spremljali telesno težo. Ugotovili smo, da 6 tednov po začetku jemanja ni bilo statistično pomembne spremembe v sistoličnem krvnem tlaku in ITT (indeks telesne teže) glede na začetek zdravljenja s kvetiapiinom (slika 2).

Slika 2 – Indeks telesne teže



Med raziskavo se je večalo število bolnikov brez akatizije. Šest tednov po začetku zdravljenja s kvetiapiinom je bilo 90 % bolnikov brez akatizije (ocenjeno po BARS – ovi lestvici akatizije), kar je prikazano v sliki 3.

Slika 3 – Splošna ocena akatizije (ocenjeno po BARS – ovi lestvici).



Stranski učinki so bili pričakovani in niso odstopali od tistih, navedenih v temeljnih značilnostih zdravila.

75,3 % bolnikov je v zdravljenju sodelovalo zelo dobro, 45,5 % bolnikov pa je ocenilo zmerno do veliko zadovoljstvo ob zdravljenju.

RAZPRAVA

Opisana raziskava je bila prva raziskava o kvetiapinu v Sloveniji. Izsledki raziskave so podobni, kot jih prikazujejo tuji avtorji^{1,2,3,8}. V raziskavo so bili vključeni bolniki, ki so bili ocenjeni kot precej bolni (GAS, podlestvica izraženosti bolezni) in z nekoliko bolj izraženimi negativnimi simptomi (lestvica PANSS). Ugotovili smo, da je kvetiapin (Seroquel) učinkovit atipični antipsihotik za zdravljenje shizofrenske psihoze, ki deluje na pozitivne in negativne simptome bolezni, pa tudi na splošne simptome, hkrati pa ne povzroča akatizije, tremorja, okorelosti in bradikinezije; celo zmanjša prisotnost akatizije. Ugotovitve objavljenih raziskav kažejo minimalen vpliv Seroquela na telesno težo^{8,16}, kar potrjujejo tudi naše ugotovitve.

ZAKLJUČEK

Kvetiapin (Seroquel) je učinkovito in dobro prenosljivo zdravilo, ki omogoča dobro sodelovanje bolnika v zdravljenju, kar še povečuje verjetnost, da bodo bolniki v zdravljenju vztrajali.

LITERATURA

1. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA et al. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low -dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. Arch Gen Psychiatry 1997;54:549 – 557.
2. Arvanitis LA, Miller BG and the Seroquel Trial 13 Study Group. Multiple fixed doses of Seroquel (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. Biol Psychiatry 1997; 42:233 – 246.
3. Borison RL, Arvanitis LA, Miller 13G. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. US Seroquel Study Group. J Clin Psychopharmacol 1996;16:158 – 169.

4. Purdon S, Malla A, Labelle A et al. Long-term treatment with quetiapine improves cognitive function in schizophrenia: a double-blind study. Presented at the ACNP Annual Meeting 1999, Acapulco, Mexico.
5. Velligan DI, Newcomer J, Pultz J et al. Changes in cognitive functioning with quetiapine fumarate versus haloperidol. Poster presented at the ACNP Annual Meeting 1999, Acapulco, Mexico.
6. Hellewell JSE, McKellar M, Raniwalla J. Seroquel: efficacy in aggression, hostility and low mood of schizophrenia. Abstract presented at the CINP Congress 1998, Glasgow, UK.
7. Copolov DL, Link CGG, Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, Seroquel) and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med* 2000;30:95 – 106.
8. De Nayer A, Windhager E, Irmansyah I et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia switched from other antipsychotics. *Int J Psych Clin Practice* 2003; 7: 59 – 66.
9. Jones AM, Rak IW, Raniwalla J et al. Weight changes in patients treated with Seroquel (quetiapine). *Schizophrenia Res* 2000;41:206 and poster presented at Winter Workshop 2000, Davos, Switzerland.
10. Westhead EK et al. Long term effect of quetiapine on weight in patients with schizophrenia receiving no concomitant antipsychotic medication. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3(1):S147 and poster presentation P.01.206.
11. Guy W. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology – revised. Rockville, 1976: 218 – 22.
12. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261 – 76.
13. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, et al. The global assessment scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 766 – 71.
14. Barends TRE. A rating scale for drug induced akathisia. *Br J Psych* 1989; 154:672 – 6.

15. Dott SG, Weiden P, Hopwood P et al. An innovative approach to clinical communication in schizophrenia: the approaches to schizophrenia communication checklist. *CNS Spectrums*. 2001; 4: 333 – 338.
16. Brecher M, Rak IW, Westhead EK et al. The long term effect of quetiapine (Seroquel™) monotherapy on weight in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000; 4: 287 – 91.