

KVETIAPIN (SEROQUEL) V ZDRAVLJENJU SHIZOFRENIJE

*Ana Marija Žunter Nagy**

UVOD

Kljub nekaterim novim dognanjem, posebno na področju nevroznanosti, ostaja vprašanje etioloških dejavnikov, pomembnih za nastanek in razvoj shizofrenije, še zmeraj odprto. Znanstveni dosežki novejšega časa kažejo, da je shizofrenija multikavzalna bolezen, v katere nastanku in poteku se prepletajo biološki, psihološki in socialni dejavniki. Iz tega logično sledi, da mora biti uspešno zdravljenje shizofrenije celostno in multidimenzionalno. Psihofarmakoterapija, psihoterapija in psihosocialni ukrepi niso konkurenčne oblike zdravljenja temveč se vzajemno dopolnjujejo v vsakodnevnem delu z duševnimi bolniki. Številne raziskave kažejo, da je kombinacija omenjenih oblik zdravljenja pri bolnikih s shizofrenijo učinkovitejša od katerekoli teh metod, če jo uporabljamo izolirano.

Uspešno zdravljenje shizofrenije predstavlja enega največjih izzivov sodobne psihiatrije. Medtem ko je pred odkritjem antipsihotikov vladal terapevtski nihilizem, je odkritje klasičnih antipsihotikov predstavljalo revolucijo v zdravljenju bolnikov s shizofrenijo. Nadaljnji napredek na tem področju predstavljajo atipični antipsihotiki, ki delujejo na širši spekter shizofrenih simptomov, imajo ožji receptorski profil in zaradi tega tudi manj neželenih učinkov. Omogočajo kvalitetnejše remisije bolezni, bolj zadovoljivo je bolnikovo sodelovanje pri jemanju zdravil in posledično manjše število poslabšanj bolezni. Dolgoročnejša prognoza bolezni je bolj ugodna, predvsem pa je izboljšana kakovost življenja teh bolnikov. Uspešna psihofarmakoterapija omogoča dobro reintegracijo psihičnih funkcij in osebnosti v celoti ter povečuje možnosti za psihoterapevtsko zdravljenje in pripravljenost bolnikov, da aktivno sodelujejo v psihosocialnih in rehabilitacijskih postopkih.

V Sloveniji imamo na voljo že kar nekaj atipičnih antipsihotikov. Eden izmed njih, proizveden med zadnjimi, je kvetiapin.

* Prim. mag. Ana Marija Žunter Nagy, dr. med., Psihiatrična klinika, Klinični oddelek za mentalno zdravje, Zaloška c. 29, 1000 Ljubljana.

UPORABA KVETIAPINA V ZDRAVLJENJU SHIZOFRENIJE

Kvetiapin je atipični antipsihotik, ki se uporablja v zdravljenju akutne in kronične shizofrenije ter drugih psihoz. V svetu je bil registriran leta 1997, v Sloveniji pa se uporablja od leta 2000. V skorajšnji prihodnosti bo registriran tudi za zdravljenje bipolarnih motenj.

Načini delovanja

Kvetiapin je derivat dibenzothiazepina. Kaže večjo afiniteto za serotoninske 5HT₂ receptorje kot za dopaminske receptorje D₁ in D₂. Zaradi šibke afinitete za muskarinske receptorje predstavlja zdravilo majhno tveganje za pojav neželenih antiholinergičnih učinkov.

Farmakokinetika

Kvetiapin se hitro absorbira in kaže odmerku sorazmerna povišanja koncentracije v plazmi. Hrana ne vpliva pomembneje na absorpcijo. Metabolizira se predvsem v jetih, izloča pa v obliki neaktivnih metabolitov v glavnem z urinom. Razpolovna doba je približno 6 ur.

Farmakokinetika kvetiapina je linearna in se med moškimi in ženskami ne razlikuje, prav tako tudi ne med mladostniki in odraslimi. Nasprotno pa je bil klirens kvetiapina pri starejših bolnikih do 50% manjši kot pri odraslih bolnikih med 18. in 45. letom starosti.

Bolniki s cirozo jeter in hudimi ledvičnimi obolenji so imeli klirens kvetiapina manjši za približno 25 %, vendar so individualne vrednosti klirensa znotraj območja, ki velja za zdrave osebe.

Klinična učinkovitost

Klinične študije so pokazale, da je kvetiapin učinkovito, varno in dobro prenosljivo zdravilo v zdravljenju shizofrenije in drugih psihotičnih motenj.

V publikaciji CNS Drugs 2004 so navedene številne kratkoročne, randomizirane, dvojno slepe študije, ki so jih izvedli z bolniki z akutno shizofrenijo. V teh zatrjujejo, da je kvetiapin (do 750 mg/dan) v izboljšanju celotne psihopatologije pomembno bolj učinkovit kot placebo (Arvanitis, Miller, 1997, Borison, Arvanitis, Miller, 1996). V primerjalnih študijah s klorpromazinom in haloperidolom je bil kvetiapin podobno učinkovit kot primerjana zdravila (Arvanitis, Miller 1997, Borison, Arvanitis, Miller 1996, Small, Hirsch, Arvanitis et al, 1997). V primerjavi z drugimi atipičnimi antipsihotiki je učinkovitost kvetiapi-

na (600 mg/dan) podobna olanzapinu (15 mg/dan) in risperidonu (5 mg/dan) (Sacchetti, Valsecchi, Regini et al, 2003).

Klinične raziskave Arvanitisa et al. so pokazale, da kvetiapin učinkovito ublaži pozitivne in negativne simptome shizofrenije, izboljša kognitivne funkcije (Velligan et al) in ublaži depresivno razpoloženje (Data on File, Astra Zeneca). Učinkovito zmanjša anksioznost, agresivnost in sovražnost, ki so pogosto prisotni v akutni fazi bolezni. Hitri začetek delovanja kvetiapina s pomembnim izboljšanjem simptomatike v prvem tednu zdravljenja (Data on File, Astra Zeneca) kaže na to, da je primerno kvetiapin uporabiti kot prvo zdravilo pri zdravljenju akutne shizofrenije.

Prenašanje

Bolniki kvetiapin dobro prenašajo, saj ima ugoden profil neželenih učinkov. Stopnja izraženosti neželenih učinkov vsaj delno vpliva na sodelovanje pri zdravljenju in s tem posredno tudi na sam izhod zdravljenja ter na kakovost življenja bolnikov. Znano je, da imajo atipični antipsihotiki manj neželenih učinkov kot klasični, obstajajo pa tudi razlike znotraj atipičnih antipsihotikov. Pri kvetiapinu z rezultati študij, nadzorovanih s placebom, niso pokazali razlike v pojavnosti EPS, v celotnem območju odmerjanja med placebom in kvetiapinom. (Data on File, Astra Zeneca).

Prav tako tudi dolgotrajno jemanje kvetiapina ne povzroča povišanje prolaktina bolj kot placebo, ne glede na višino odmerka (Arvanitis et al, 1997). Za dobro sodelovanje pri zdravljenju je pomembno tudi to, da kvetiapin le blago zvišuje telesno težo (Brecher et al, 2000). Zdravilo nima klinično pomembnih učinkov na QT interval, zato EKG monitoring pri njegovi uporabi ni potreben (Atkinson et al, 1997).

V raziskavah so pokazali, da je kvetiapin zaradi dobrega prenašanja uspešen pri dolgotrajnem zdravljenju starejših oseb (Tariot et al, 2000). Do izboljšanja je prišlo tudi pri bolnikih, ki niso zadovoljivo reagirali na standardne antipsihotike.

Zadovoljstvo bolnikov s kvetiapinom so pokazali v študiji (Hellewell et al, 1999), kjer je kar 97 % bolnikov dalo prednost kvetiapinu pred dotodanjim zdravljenjem, 74 % bolnikov pa je ocenilo, da jim je zdravljenje s kvetiapinom izjemno dobro ali zelo dobro pomagalo. Zaradi takšnega odnosa do zdravila so bolniki boljše sodelovanli pri zdravljenju, dosegli boljše rezultate, posredno pa tudi ugodne ekonomske učinke. Ob vsem tem se je bistveno izboljšala tudi kakovost njihovega življenja.

Pri manjšem odstotku bolnikov se lahko ob jemanju kvetiapina pojavijo tudi neželeni stranski učinki. Najpogostejši in najbolj izraženi so glavobol (19 %), zaspanost (17,5 %), omotica (10 %), zaprtje (9 %), ortostatska hipotenzija (7 %), suha usta (7 %) in spremenjeni izvidi jetrnih encimov (6 %) (Hellewell, 2002).

Odmerjanje

Proizvajalec je sprva priporočil kot učinkovit odmerek kvetiapina 300 do 450 mg/dan, kar pa se je v klinični praksi izkazalo kot prenizek odmerek. To je bil verjetno tudi razlog, da je bil kvetiapin v Sloveniji sprva sprejet nekoliko zadržano. Njegova prava učinkovitost se namreč pogosto pokaže šele v odmerkih **600–750 mg/dan**.

Uvajati se začne postopno, odmerek povišujemo dnevno za 50–100 mg, dokler ne dosežemo učinkovitega območja odmerjanja.

Zdravilo lahko glede na klinično odzivnost in posameznikovo prenašanje zdravila prilagajamo v območju 150–750 mg/dan.

Na osnovi rezultatov najnovejše klinične raziskave pa njena avtorja (Arango in Bobes, 2004) svetujeta pri akutnem izbruhu bolezni hitro začetno zviševanje kvetiapina (npr. 400 mg/dan, 2. dan, 600 mg/dan 3. dan in 800 mg/dan 4. dan, v hudih primerih pa 300 mg 1. dan, 600 mg 2. dan in 900 mg 3. dan). Hitrejše začetno zviševanje zagotavlja učinkovito in varno zdravljenje akutno psihotičnih hospitaliziranih bolnikov.

Ta način odmerjanja omogoča, da se v akutni fazi izognemo parenteralni aplikaciji antipsihotika, ki ga bolniki pogosto doživljajo kot hudo nasilje.

Pri starejših bolnikih, pri bolnikih, ki so nagnjeni k hipotenzivnim reakcijam ter pri bolnikih z jetrno okvaro moramo kvetiapin uporabljati previdno.

Starejši bolniki morajo začeti zdravljenje z odmerkom 25 mg/dan. Odmerek povečujemo za 25–50 mg/dan, dokler ne dosežemo učinkovitega odmerka, ki pa je običajno nižji kot pri mlajših bolnikih.

Posebno previdni moramo biti pri bolnikih, ki sočasno s kvetiapiinom jemljejo zdravila, ki podaljšujejo QT interval (zlasti pri starejših), pri bolnikih z boleznimi srca in ožilja ter drugimi bolezenskimi stanji, ki povzročajo nagnjenost k hipotenziji, pri bolnikih, ki imajo v anamnezi konvulzije, pri pojavu tardivne diskinezije ter malignega nevroleptičnega sindroma.

Naj dodam še nekaj misli o lastnih izkušnjah s kvetiapiinom. Ko sem začela leta 2000 predpisovati kvetiapiin v odmerkih do 450 mg/dan, sem opazila, da so bolniki sicer postajali manj tesnobni in nemirni, njihova produktivna psihopatološka simptomatika pa se je le malo ublažila. Dobila sem vtis, da je to antipsihotik, ki ni dovolj učinkovit za zdravljenje bolnikov s pozitivnimi simptomi shizofrenije. Šele višji odmerki zdravila so me kasneje prepričali, da kvetiapiin ublaži tako pozitivne kot negativne simptome, pri dolgotrajni uporabi pa pri nekaterih bolnikih izboljša tudi kognitivne funkcije. To bolnikom omogoči, da lažje sodelujejo v drugih oblikah zdravljenja (psihoterapija, socioterapevtski ukrepi, psihoedukacija, delo z družino, socialna in profesionalna rehabilitacija). Bolniki kvetiapiin v glavnem dobro prenašajo. V skladu z rezultati kliničnih raziskav so tudi moje izkušnje pokazale, da je najpogostejši stranski učinek kvetiapiina zaspanost. Ta je bila pri dveh bolnikih izražena do te mere, da smo morali zdravljenje s kvetiapiinom prekiniti. Drugi neželeni stranski učinki so bili skoraj zanemarljivi, zato so bili bolniki z zdravilom zadovoljni, kar se je pozitivno odražalo tudi v sodelovanju pri zdravljenju.

LITERATURA

Arvanitis L, A, 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 (4): 233 – 46.

Borison RI, Arvanitis LA, Miller BG. 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 (2): 158 – 69.

Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA et al. Quetiapine in patients with schizophrenia; a high – and low-dose double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (6): 549 – 57.

Sacchetti E, Valsecchi P, Regini C et al. Comparison of quetiapine, olanzapine and risperidone in patients with schizophrenia: interim results of a randomised, rater – blinded study, (poster presentation P.2. 162).

Velligan DI et al. *Schizophrenia Research* 2002; 53: 239 – 248.

Data on File DOF 14, Astra Zeneca Pharmaceuticals.

Brecher M, Rak IW, Westhead EK, Jones AM. The long- term effect of quetiapine (Seroquel TM) monotherapy on weight in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000; 4: 287 –291.

Atkinson GA, Hellewell JSE, Raniwalla J. Extrapyramidal symptom and tolerability profile of »Seroquel« (quetiapine): an overview of phase II/III placebo controlled clinical trials. Presented at ECNP 1997, Vienna, Austria.

Tiariot PN, Salzman MD, Yeung PP, Pultz J, Rak IW. Long – term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *Clin Ther* 2000; 22: 1068 – 1084.

Hellewell JSE et al *Int J Psychiatry* 1999; 3: 105 – 113.

Arango C, Bobes J. Managing acute exacerbations of schizophrenia; focus on Quetiapine, *Current Medical Research and Opinion* 2004; 20: 619 – 626.