

Apžvalginis tyrimas, skirtas įvertinti gydymo režimo laikymąsi, veiksmingumą ir saugumą gydant ūminę šizofreniją kvetiapienu (*Nantarid*)

An Observational Study on Compliance, Effectiveness and Safety of *Nantarid* (quetiapine) in patients with Acute Schizophrenia

Asoc. prof. Elmars RANCAS

Rygos Stradinio universiteto Psichiatrijos ir narkologijos katedra

Dopamino D₂ receptorių antagonistų dažniausiai skiriama pozityviems simptomams (kliesiems ar haliucinacijoms) slopinti. Per daug stiprus D₂ receptorių slopinimas gali sukelti ryškius ir žmogui nemalonius ekstrapiramidinius simptomus (toliau EPS, pvz., medikamentinį parkinsonizmą), kurie sumažina paciento norą laikytis vaisto vartojimo režimo. Ilgalaikis dopamino antagonistų vartojimas susijęs su vėlyvosios diskinezijos (nevalingi veido ir kūno judesiai) išsivystymo rizika. Kas trečias pacientas, nesilaikantis vaistų vartojimo režimo, kaip pagrindinę priežastį nurodo jų nepageidaujamą poveikį [1].

Per pastaruosius 15 klinikinės praktikos metų buvo sukurta nemažai efektyviai veikiančių ir mažą nepageidaujamą poveikį sukeliančių neuroleptikų, tačiau ir toliau stengiamasi tobulinti vaistų veiksmingumą bei atrasti tinkamiausią geriamųjų tablečių dozę. Kvetiapienas yra vienas iš naujos kartos neuroleptikų, pasižymintis efektyvumu ir palankiu šalutinių reakcijų spektru [2]. Kvetiapienas, palyginti su kitais naujos kartos neuroleptikais, rečiausiai sukelia EPS [3]. Per pastaruosius metus reikšmingai padidėjo vidutinė terapinė kvetiapieno dozė, ją gali būti sudėtinga nustatyti skiriant įprastinio dozavimo tabletes [4]. *Nantarid* būdinga tiek įprastos, gerai žinomos kvetiapieno savybės, tiek įvairios vaisto dozės tabletėje, leidžiančios kiekvienam pacientui individualiai parinkti tinkamiausią dozę.

Nors klinikiniai dvigubai akli placebo kontroliuojami tyrimai laikomi „auksiniu“ klinikinių tyrimų standartu, juose dalyvaujantys pacientai labai skiriasi nuo realių pacientų. Taigi, pastaraisiais metais organizuojama vis daugiau didelės imties tyrimų, artimų klinicinei praktikai. Tokie tyrimai realiau atspindi įvairių populiacijų pacientams skiriamų vaistų efektyvumą [5, 6]. Šiame straipsnyje aprašomas atviros fazės klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti gydymo režimo laikymąsi, efektyvumą ir saugumą gydant ūminę šizofreniją kvetiapienu (*Nantarid*).

APŽVALGINIO TYRIMO METODIKA

Atliktas atviros fazės neatsitiktinių imčių 12 savaičių trukmės realų gydymą atitinkantis apžvalginis tyrimas, kuriame dalyvavo 18–65 metų šizofrenija sergantys pacientai. Dalyvius atrinko gydytojai, remdamiesi šiais kriterijais: pacientai, kuriems naujai diagnozuoti ūminės psichozės simptomai arba

pacientai, kuriems diagnozė nustatyta anksčiau, bet gydymas nepakankamai efektyvus arba sukelia stiprų nepageidaujamą poveikį. Remiantis Bendra klinikinio būklės sunkumo vertinimo skale (angl. *Clinical Global Impression (CGI) Severity Scale*), įtraukimo į tyrimą metu ligos sunkumas turėjo būti bent vidutinis. Jokių kitų įtraukimo kriterijų ar apribojimų nebuvo nustatyta.

Pacientų būklė vertinta 1-ą, 28-ą, 56-ą, 84-ą dieną ir/ arba prieš apžvalginio tyrimo nutraukimą, naudojant šias tarptautiniu mastu pripažintas skales: Bendrą klinikinės būklės sunkumo vertinimo skalę (angl. *Clinical Global Impression (CGI) Severity Scale*), Bendrą klinikinės būklės pagerėjimo vertinimo skalę (angl. CGI Improvement scale), Modifikuotą ūminių klinikinių simptomų pokyčių skalę (angl. *Modified Acute Clinical Symptoms Changes Scale*) ir Režimo laikymosi klausimyną (angl. *Inventory of Compliance*).

Ekstrapiramidiniai simptomai ir kiti nepageidaujami reiškiniai vertinti tomis pačiomis dienomis 5 taškų Likert skale (angl. *5 point Likert Scale*) (nuo 0 – jokio nepageidaujamo poveikio iki 4 – sunkus nepageidaujamas poveikis).

Pagrindiniu gydymo efektyvumo rodikliu pasirinktas bendras skaičius pacientų, kurių būklė pagerėjo reikšmingai arba labai reikšmingai pagal Bendros klinikinės būklės pagerėjimo vertinimo skalės rezultatą 56-ą dieną. Antriniais efektyvumo rodikliais pasirinkti Režimo laikymosi skalės rezultatai, klinikinių simptomų pagerėjimas, vaisto toleravimas ir saugumas 28-ą, 56-ą, 84-ą dienomis arba prieš apžvalginio tyrimo nutraukimą.

Rezultatai analizuoti naudojant aprašomąją statistiką, dviejų imčių linijinių kintamųjų t kriterijus bei neparimetrinius kriterijus, kai pasikliautinas intervalas lygus 95 proc. Paciento, dėl bet kurios priežasties nutraukusio tyrimą anksčiau laiko, duomenys analizuoti remiantis paskutinio atlikto stebėjimo principu (angl. *Last Observation Carried Forward (LOCF)*).

REZULTATAI

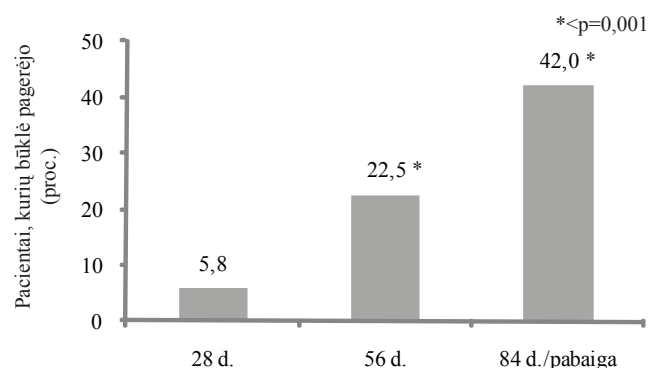
Dvidešimt gydytojų psichiatrų iš visos Latvijos apžvalginiam tyrimui atrinko 138 šizofrenija sergančius pacientus. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikti lentelėje. Didžioji dalis pacientų (71,7 proc.) sirgo paranoidine šizofrenija.

Demografiniai ir klinikiniai duomenys leidžia teigti,

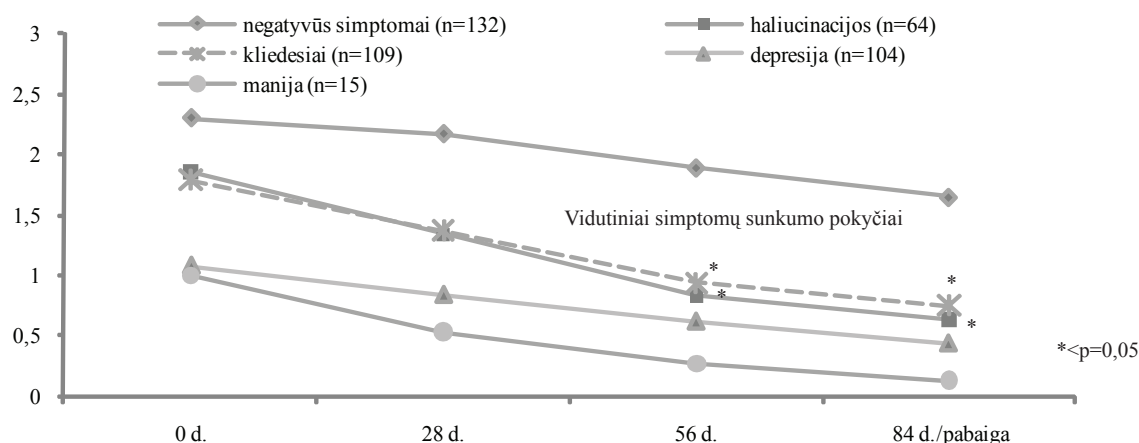
Psichofarmakologijos aktualijos

Lentelė. Pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys apžvalginio tyrimo pradžioje

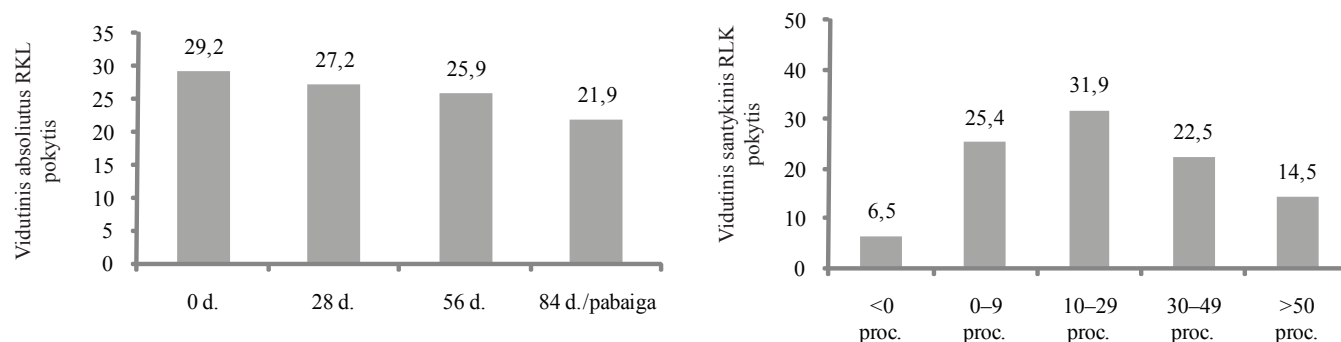
	<i>Nantarid</i>
Pacientų skaičius	138
Vyrai	52 (37,7 proc.)
Vidutinis amžius	43,9±13,9
Vidutinė ligos trukmė	43,9±13,9
Vidutinis Bendros klinikinės būklės sunkumo vertinimo skalės balas	4,3±0,6
Pradinė diagnozė (proc.):	
F 20.0	99 (71,7 proc.)
F 20.3	8 (5,8 proc.)
F 20.5-6	14 (10,1 proc.)
F 20.8	17 (12,3 proc.)



1 pav. Pacientų dalis, kuriems pasiektas reikšmingas arba labai reikšmingas būklės pagerėjimas pagal Bendrą klinikinės būklės pagerėjimo vertinimo skalę



2 pav. Vidutinis simptomų sunkumo pokytis pacientams, kuriems būdingi simptomai tyrimo pradžioje buvo bent vidutinio sunkumo



3 pav. Absoliutūs (3A) ir santykiniai (3B) vidutiniai pokyčiai pagal Režimo laikymosi klausimyną (RLK)

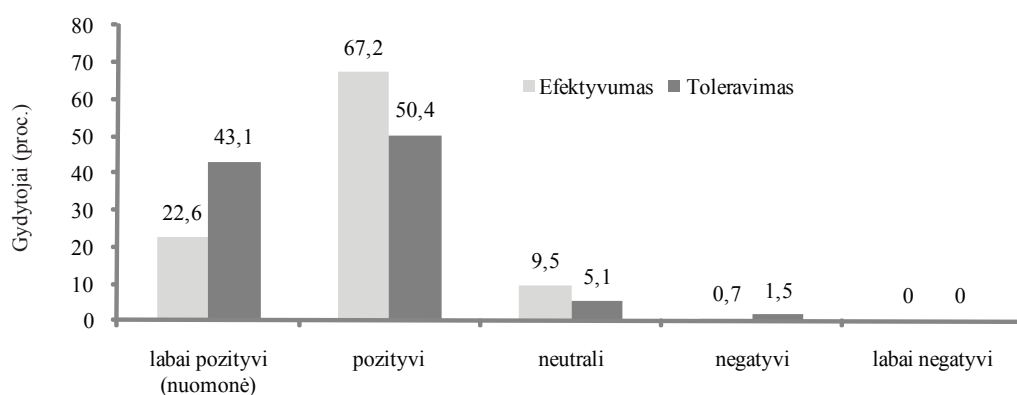
jos tiriamoji pacientų populiacija atitinka realius pacientus, dažniausiai gydomus šalies ligoninėse.

Pagrindinės gydymo keitimo priežastys buvo anksčiau skirto gydymo neefektyvumas (56 proc.) ir reikšmingas nepageidaujamas poveikis (38,2 proc.). Nepakankamas klinikinis efektyvumas buvo daugmaž vienodas visose pagrindinių ligos simptomų grupėse: pozityvių, negatyvių bei afektyvių (atitinkamai 28,3 proc., 32,5 proc. ir 20,3 proc.). *Nantarid* (kvetiapienas) skirtas vietoj anksčiau vartotų įvairių grupių kitų neuroleptikų (senos kartos – 24,5 proc., risperidono – 26,1 proc. ir kitų naujos kartos neuroleptikų – 35,45 proc.).

11 pacientų (8 proc.) iš 138 anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą apžvalginiame tyrime. Pagrindinės pasitraukimo priežastys: kvetiapino sukelti nepageidaujami reiškiniai ir asmeninės priežastys. Vis dėlto nė vienas iš nustatytų šalutinių reiškinų nebuvo itin sunkus ar nepakeliamas.

Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas, kokiai daliai pacientų pasiektas reikšmingas arba labai reikšmingas būklės pagerėjimas pagal Bendros klinikinės būklės pagerėjimo vertinimo skalės rezultatus 56-ą ir 84-ą dienomis (atitinkamai 22,5 proc. ir 42,0 proc., $p < 0,001$ (1 pav.)). Vidutinis Bendros klinikinės būklės sunkumo vertinimo skalės balas 56-ą dieną buvo sumažėjęs nuo 4,3 iki 3,8 ($p < 0,001$).

Nantarid klinikinis efektyvumas vertintas Modifikuota ūminių simptomų skale, kuri parengta pagal analogišką skalę, naudotą SOHO klinikiniam tyrimui [Haro, 2003 54/id]. Kiekvienas ligos simptomas skalėje įvertintas nuo 0 iki 4 balų (labai ryškus). Nuo 56-os dienos vidutiniškai vienu balu pakito haliucinacijų ir kliesių sunkumas pacientams, kuriems



4 pav. Gydytojų psichiatrų požiūris į *Nantarid* veiksmingumą ir toleravimą

tyrimo pradžioje nustatytas bent 1 balas (2 pav.).

Vaistų vartojimo režimo laikymasis vertintas Režimo laikymosi klausimynu. Skiriant *Nantarid*, vidutinis Režimo laikymosi klausimyno balas sumažėjo vidutiniškai $7,3 \pm 1,82$, $p < 0,001$. Bendras vidutinis režimo laikymosi pagerėjimas nustatytas 28,3 proc. pacientų (3A ir 3B pav.).

Dažniausiai *Nantarid* buvo skiriamas du kartus per dieną. Vidutinė preparato paros dozė gydymo pradžioje buvo 245,5 mg, o pabaigoje – 489,6 mg. Dažniausiai vartota 600 mg dozė ($n = 47$), 400 mg ($n = 35$) ir 300 mg ($n = 26$). Praktiškai visais atvejais *Nantarid* skirtas kaip monoterapija.

Tyrimo pradžioje nuo 16,0 iki 40,1 proc. pacientų nustatyta įvairių ekstrapiramidinių simptomų (parkinsonizmas, ūminė distonija, akatizija), kurių vidutinis vertinamasis balas buvo $1,6 \pm 0,71$. Per pirmąjį gydymo mėnesį EPS sunkumas reikšmingai sumažėjo ir tyrimo pabaigoje buvo tik $0,31 \pm 0,49$ ($p < 0,001$) balo. Prieš įtraukimą į studiją 47,9 proc. pacientų vartojo EPS koreguojančius vaistus vidutine 4,9 mg/p. doze. Apžvalginio tyrimo pabaigoje šiuos preparatus vidutine 4,9 mg/p. doze vartojo 26,8 proc. pacientų. Skirtumas tapo statistiškai reikšmingas nuo 28-os dienos.

Bendras vaisto *Nantarid* toleravimas buvo geras. Tik 22,5 proc. pacientų skundėsi lengvais arba vidutinio sunkumo nepageidaujamaisiais reiškiniais. Apžvalginio tyrimo metu slopinimas pasireiškė 17,4 proc. ($n = 24$) tiriamųjų, o 16 iš jų šis reiškinys buvo laikinas. Likusi dalis pacientų patyrė šokių toki slopinimą, prie kurio nesunkiai prisitaikė ir toliau vartojo paskirtą vaistą.

Apžvalginio tyrimo pradžioje 52,9 proc. pacientų skundėsi svorio didėjimu – kūno masės indeksas padidėjo vidutiniškai 2,14. Tyrimo metu vidutinis visos tirtos populiacijos kūno

masės indeksas (KMI) sumažėjo nuo $27,4 \pm 5,2$ iki $27,0 \pm 4,9$ ($p < 0,001$) arba pacientai vidutiniškai neteko 1,0 kg kūno svorio. 55,1 proc. pacientų vidutiniškai neteko 2,6 kg, tačiau 19,6 proc. priaugo 1,9 kg.

Gydytojų psichiatrų požiūris į *Nantarid* efektyvumą ir toleravimą pavaizduotas 4 paveiksle. Daugumos gydytojų manymu, preparato efektyvumas ir toleravimas geras.

IŠVADOS

- *Nantarid* (kvetiapienas) buvo skirtas šizofrenija sergantiems pacientams, kuriems pasireiškė ūminės psichozės simptomų, pakeičiant anksčiau vartotus antipsichozinius vaistus.
- Statistiškai ir kliniškai reikšmingas būklės pagerėjimas pastebėtas nuo 56-os gydymo dienos.
- *Nantarid* pasižymėjo plataus spektro poveikiu įvairiems simptomams, ypač haliucinacijoms ir kliesdams.
- Klinikinis efektyvumas pasireiškė vartojant įprastines dozes, kurias buvo galima lengvai skirti 300 mg *Nantarid* tabletėmis.
- Anksčiau vartotus antipsichozinius vaistus pakeitus *Nantarid*, reikšmingai sumažėjo EPS simptomų bei antiparkinsoninių preparatų jiems koreguoti vartojimo dažnumas.
- *Nantarid* buvo gerai toleruojamas, šiek tiek sumažino pacientų kūno svorį ir sukėlė tik laikiną slopinimą.
- *Nantarid* pagerino režimo laikymąsi, ką rodo Režimo laikymosi klausimyno rezultatų pokyčiai.
- Daugumos gydytojų nuomonė apie vaisto efektyvumą ir toleravimą buvo pozityvi.

LITERATŪRA

1. Perkins DO. Adherence to antipsychotic medications // *J Clin Psychiatry*. – 1999, vol. 60(21), p. 25–30.
2. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch Gen Psychiatry*. 2003, vol. 60, p.553–564.
3. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophr Res*. 1999, vol. 35, p. 51–68.
4. Citrome L, Jaffe A, Levine J, et al. Dosing of quetiapine in schizophrenia: how clinical practice differs from registration studies // *J Clin Psychiatry*. 2005, vol. 66, p.1512–1516.
5. Haro JM, Edgell ET, Jones PB, et al. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: rationale, methods and recruitment // *Acta Psychiatr Scand*. 2003, vol. 107, p. 222–232.
6. McEvoy JP. An overview of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) study // *CNS Spectr*. 2006, vol. 11, p. 4–8.