

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КВЕТИАПИНА ФУМАРАТА С ДЛИТЕЛЬНЫМ (В ТЕЧЕНИЕ ДНЯ) ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ*

**Р. С. Кан, С. Ч. Шульц, В. Д. Палазов, Е. Б. Рейес, М. Брехер, О. Свенссон,
Х. М. Андерссон, Д. Мюлин, представляющие группу исследователей**

Во вступлении к статье авторы напоминают, что кветиапин фумарат (кветиапин) – атипичный антипсихотик, по химическому строению относящийся к дибензодиазепиновым производным. Он зарегистрирован для лечения шизофрении и биполярного расстройства, а после исследования BOLDER [9, 28] одобрен в США для лечения депрессии. Таблетированная лекарственная форма с немедленным высвобождением обычно назначается дважды в день с возможной максимальной дозой 750 мг в сутки (в Европе) и 800 мг в сутки (в США). Обычно рекомендуемый период достижения терапевтической дозы составляет 4 дня.

Сообщается, что, как правило, пациенты соблюдают предписанный режим лечения лишь в 50% случаев, что может способствовать обострению симптоматики, приводить к госпитализации и суицидальным попыткам [4, 18, 21, 29]. К факторам, которые могут влиять на комплаентность, относятся эффективность проводимой терапии, побочные действия, критичность к заболеванию и режим приема препаратов [14, 23, 24].

Кветиапин фумарат с длительным высвобождением (кветиапин пролонг) принимается один раз в день, а упрощенная схема подбора дозы позволяет достичь ее эффективных значений в более короткие сроки. Период достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови – примерно 6 часов, что несколько больше по сравнению с формой с немедленным высвобождением, где он составляет около 1 часа, однако при одинаковой дневной дозе уровень содержания препарата в крови в обеих формах аналогичен. Период полужизни действующего вещества (примерно 7 час.) – также сходен.

Методы

Дизайн исследования. Данное 6-недельное исследование было международным, мультицентровым, двойным слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым и проводилось в 39 центрах Болгарии, Греции, Индии, Индонезии, России, Румынии, Филиппин и Южной Африки в период с ноября 2004 года по декабрь 2005 года. Оно осуществлялось в соответствии с принципами качественной клинической практики. Каждый пациент (или его официальный представитель), участвующий в данном исследовании, подписал информированное согласие.

Пациенты. В исследование включались больные (муж. и жен.) в возрасте 18–65 лет с диагнозом острой шизофрении (кататонической, параноидной или недифференцированной) по DSM-IV, верифицированном в процессе клинического интервью.

В качестве одного из основных критериев включения в исследование предлагалось «ухудшение состояния пациента», произошедшее в течение предшествующих 3 недель. При этом тяжесть расстройств по PANSS [17] должна была составлять не менее 70 баллов и, как минимум, 4 балла, по крайней мере, по одному из следующих пунктов: бред, концептуальная дезорганизация, галлюциаторное поведение, подозрительность/идеи преследования; по субшкале «тяжесть» Шкалы общего клинического впечатления (CGI-S) [16] – 4 или более баллов.

Не включались в исследование пациенты с болезнями зависимости, госпитализированные для лечения шизофрении ранее, чем за месяц до предполагаемого скрининга, получавшие антипсихотики-пролонги в течение срока, короче периода их действия, и страдающие некоторыми соматическими заболеваниями (например, сахарным диабетом, тяжелыми формами почечной, печеночной и сер-

* Расширенный реферат статьи, опубликованной в J. Clin. Psychiatry. 2007. Vol. 68. P. 832–842

дечной патологии). Также исключались больные с резистентностью и получавшие клозапин за месяц до рандомизации.

Лечение. Пациенты рандомизировались в одну из 5 групп, получавших либо фиксированную дозу кветиапина пролонга (400 мг в сутки, 600 мг в сутки или 800 мг в сутки), либо кветиапин с немедленным высвобождением (400 мг в сутки); больные, рандомизированные в пятую группу, принимали плацебо. Препарат назначался дважды в день (в случае приема кветиапина с длительным высвобождением, утром принималось плацебо, а вечером – активный препарат).

Первая доза кветиапина пролонга составляла 300 мг в день. Целевая доза 400 или 600 мг достигалась на второй день, 800 мг – на третий день. Начальная доза кветиапина с немедленным высвобождением составляла 50 мг в сутки, повышаясь до 400 мг в течение 5 дней, что соответствует имеющимся рекомендациям [5]. Весь последующий период исследования дозы не менялись.

Предшествующее лечение (антипсихотические препараты, стабилизаторы настроения, антидепрессанты, анксиолитики) постепенно отменялось (последний прием лекарств – за 48 часов до рандомизации; период от последнего приема флуоксетина должен был составлять не менее 2 недель). Прием корректоров допускался только при наличии экстрапирамидной симптоматики. Лоразепам (до 6 мг в день) или оксазепам (до 60 мг в день) могли быть назначены в течение первых 6 дней для лечения ажитации. Допускался прием снотворных и седативных средств (золпидем, зопиклон, хлоралгидрат, залепон) для лечения бессонницы.

Оценка результатов. Эффективность терапии оценивалась по шкале PANSS [17], в том числе с использованием 5-факторной модели [22, 27], Шкале общего клинического впечатления [16], подшкалам «тяжесть» (CGI-S) и «улучшение» (CGI-I). К респондерам относили пациентов, у которых оценка по шкале PANSS снизилась не менее чем на 30%. Также оценивалось количество больных, у которых балл по шкале общего клинического впечатления («улучшение») на 6-й неделе был ≤ 3 .

Изучение переносимости лечения включало лабораторные показатели (биохимия, гематология, анализ мочи, глюкозы, инсулин, гликированный гемоглобин – HbA_{1c}), ЭКГ, витальные знаки, вес, экстрапирамидную симптоматику (с использованием Шкалы акатизии Barnes – BAS [6], Шкалы Симпсон-Ангус [26]).

Результаты

Всего в исследование было включено 665 больных, из которых 588 человек было рандомизировано: 118 человек получали плацебо, 113 человек – кветиапин пролонг 400 мг, 113 человек – кветиапин пролонг 600 мг, 121 человек – кветиапин пролонг 800 мг и 123 человека – кветиапин немедленного высвобождения. Клинико-демографические харак-

теристики пациентов всех групп были сходными. На момент включения в исследование около 80% больных находились в стационаре, примерно 50% принимали антипсихотики, причем около 80% из них – традиционные. Число пациентов, получавших лоразепам или оксазепам на 6-й день терапии, составило 5–9%, в дальнейшем (в качестве снотворного средства) – 1–3%. Всего снотворные средства в течение первой недели принимали 17,4% больных на плацебо по сравнению с 9,0–10,8% получавших активное лечение; на последующих этапах их количество снизилось до 15,3% и 2,3–5,1% соответственно.

Завершили исследование 446 человек (75,9%): 72,0% пациентов, получавших плацебо, 73,5% – кветиапин пролонг 400 мг, 81,4% – кветиапин пролонг 600 мг, 74,4% – кветиапин пролонг 800 мг и 78,0% – кветиапин немедленного высвобождения.

Эффективность. По сравнению с плацебо изменения показателей тяжести расстройств по PANSS к шестой неделе терапии были статистически значимы для всех лечебных групп. Динамика суммарного балла составляла –24,8% ($p=0,03$) для кветиапина пролонга 400 мг, –30,9 ($p<0,001$) – для кветиапина пролонга 600 мг, –31,3 ($p<0,001$) – для кветиапина пролонга 800 мг и –26,6 ($p=0,004$) – для кветиапина немедленного высвобождения. Значимые различия были получены как с использованием анализа текущих наблюдений (OC-анализ), так и для LOCF-анализа (анализ с использованием переноса последних наблюдений вперед).

При оценке динамики тяжести расстройств по субшкалам PANSS к концу исследуемого периода значимые различия для всех вариантов активного лечения по сравнению с плацебо были выявлены для позитивной, общепсихопатологической симптоматики и кластера «агрессия/враждебность». Негативная симптоматика и депрессивный кластер значимо отличались от плацебо только для двух высших доз кветиапина пролонга (600 и 800 мг в день).

По Шкале общего клинического впечатления («улучшение») также были получены значимые отличия от плацебо для всех лечебных групп, в то время как для субшкалы «тяжесть» отличия были значимы только в случаях приема кветиапина пролонга в дозах 600 мг и 800 мг в день.

Переносимость. Частота побочных эффектов для кветиапина пролонга была несколько выше по сравнению с плацебо, но сопоставима с кветиапином немедленного высвобождения. Большинство побочных эффектов имели легкую или умеренную степень тяжести и не зависели от дозы препарата. Распространенность тяжелых нежелательных явлений и нежелательных явлений, приведших к выведению из исследования, была низка во всех лечебных группах.

К наиболее частым побочным эффектам кветиапина относились сонливость (7,1% – для кветиапина пролонга 400 мг; 8,8% – для кветиапина пролонг-

га 600 мг; 11,6% – для кветиапина пролонга 800 мг, 7,3% – для кветиапина немедленного высвобождения и 1,7% – для плацебо) и головокружение (5,3%; 8,8%; 6,6%; 5,7% и 0,8% соответственно). Все эти явления, как правило, были легкими и не приводили к отказу от продолжения участия в исследовании. Только 1 пациент, получавший кветиапин пролонг 600 мг, выбыл из-за седации (и дизартрии) и еще один из группы кветиапина немедленного высвобождения выбыл вследствие появления головокружения.

Связанные с сомноленцией побочные эффекты (собственно сонливость, седация, вялость и заторможенность) наблюдались в 7,1% случаев при приеме кветиапина пролонга 400 мг; 10,6% – кветиапина пролонга 600 мг; 13,2% – кветиапина пролонга 800 мг, 8,1% – кветиапина немедленного высвобождения и 1,7% – плацебо. Среднее время появления этих явлений при приеме кветиапина составляло менее трех дней, а средняя длительность – 14, 18, 13,5, 10 и 17,5 дней соответственно. Выраженность их была слабой в подавляющем большинстве (87,5%; 58,3%; 68,8%; 70,0% и 100% соответственно) случаев.

В течение первой недели приема кветиапина сомноленция регистрировалась в 5,3% (кветиапин пролонг 400 мг), 6,2% (кветиапин пролонг 600 мг), 9,9% (кветиапин пролонг 800 мг) и 7,3% (кветиапин немедленного высвобождения) наблюдений по сравнению с 0,8% в группе плацебо. Показатели для головокружения составляли 1,8%; 6,2%; 5,8%; 4,1% и 0,8% соответственно. Имелось два наблюдения постуральной гипотензии при отсутствии синкопальных состояний в первые 7 дней приема препарата. В начальный период лечения, то есть в течение первых трех дней, когда доза препарата постепенно увеличивалась, отказов от продолжения участия в исследовании зарегистрировано не было.

Экстрапирамидная симптоматика отмечалась в 2,7%, 8,0%, 4,1%, 4,9% и 5,1% случаев соответственно. На шестой неделе терапии редукция по сравнению с исходным уровнем по шкале Симпсон-Ангус составляла $-1,14 \pm 2,56$; $-0,47 \pm 2,03$; $-0,83 \pm 2,23$ (три дозировки (по возрастанию) кветиапина пролонга); $-1,19 \pm 3,25$ (кветиапин немедленного высвобождения); $-0,87 \pm 2,19$ баллов (плацебо). У подавляющего большинства больных (88–94%) показатели по шкале Симпсон-Ангус либо не изменились, либо улучшились.

По Шкале акатизии Barnes редукция составляла $-0,15 \pm 0,59$; $-0,05 \pm 0,57$; $-0,12 \pm 0,59$; $-0,10 \pm 0,62$ и $-0,12 \pm 0,44$ баллов соответственно. Отсутствие изменений или улучшение по этому показателю отмечалось у 93–97% больных. Необходимость использования антихолинергических корректоров была меньше при приеме кветиапина пролонга (0,9–1,7%) по сравнению с кветиапином немедленного высвобождения (4,1%) и плацебо (2,5%).

Лабораторные показатели и витальные знаки. Отмечались лишь минимальные, не имею-

щие клинического значения, изменения результатов лабораторного обследования больных, принимавших кветиапин. По сравнению с плацебо в группах кветиапина незначительно увеличился уровень холестерина и триглицеридов. Уровень гликированного гемоглобина и глюкозы относительно не изменился, а средние значения пролактина снизились во всех группах.

У трех пациентов была зарегистрирована ортостатическая гипотензия (один из них получал кветиапин пролонг 800 мг в сутки, а 2 – кветиапин немедленного высвобождения). У больных, получавших кветиапин, отмечалось также незначительное повышение частоты пульса лежа по сравнению с исходным уровнем. Эти результаты подтверждались на ЭКГ (некоторое увеличение частоты сердечных сокращений). Прибавка в весе составляла от $1,09 \pm 2,44$ кг до $1,80 \pm 3,10$ кг по сравнению с $0,48 \pm 3,23$ кг в группе плацебо.

Обсуждение

Результаты данного исследования показывают, что кветиапин с длительным высвобождением является эффективным лекарственным средством для лечения острой шизофрении. Отмеченное улучшение было статистически значимым по сравнению с плацебо при всех изученных дозировках препарата. Статистически значимые положительные изменения касались широкого круга психопатологических симптомов: продуктивной и общепсихопатологической симптоматики, агрессии и враждебности. Кроме того, дозы 600 и 800 мг в сутки обнаруживали эффективность в отношении негативной симптоматики и кластера «депрессия».

Валидность исследования была подтверждена сопоставлением изучаемых препаратов и кветиапина с немедленным высвобождением – лекарственного средства с доказанной эффективностью в отношении лечения шизофрении [3, 7, 10, 11, 13, 15].

Хотя в исследовании не ставилась задача сравнить действие различных доз кветиапина пролонга, полученные результаты позволяют сделать вывод о большей эффективности лечения при использовании 600 мг и 800 мг в сутки.

Лечение кветиапином пролонгом, в основном, хорошо переносилось при назначении любой из трех изучаемых доз препарата. Как и ожидалось, в этих случаях частота побочных эффектов была несколько выше по сравнению с плацебо, однако количество тяжелых нежелательных явлений и побочных эффектов, приводящих к отказу от дальнейшего участия в исследовании, было относительно невелико и не отличалось от наблюдаемых в группе плацебо. Профиль побочных эффектов был сходным с тем, который наблюдался у больных, получавших кветиапин немедленного высвобождения: неожиданных побочных эффектов при использовании кветиапина пролонга не наблюдалось. За исключением сомноленции не было выявлено влияния дозы препарата на частоту и выраженность

зарегистрированных побочных эффектов терапии. В целом, полученные результаты подтверждают, что быстрое наращивание дозировок кветиапина пролонга (до 600 мг на второй день и 800 мг – на третий) хорошо переносится.

Известно, что сомноленция является наиболее характерным нежелательным явлением при терапии кветиапином немедленного высвобождения, причем она обычно нерезко выражена, преходяща и наблюдается преимущественно на ранних этапах лечения [19]. Проведенное исследование подтвердило аналогичные особенности для кветиапина пролонга.

Полученные данные указывают, что частота экстрапирамидной симптоматики при назначении кветиапина пролонга сопоставима с регистрируемой у больных, принимающих плацебо. К концу курса терапии отмечено также снижение уровня пролактина во всех лечебных группах, что связывается авторами с предшествующим приемом пациентами других антипсихотиков. Эти данные согласуются с работами ряда авторов, в которых показано, что при приеме кветиапина немедленного высвобождения частота возникновения экстрапирамидной симптоматики и уровень пролактина близки к показателям у больных, получавших плацебо, с возможным их улучшением при переходе с других препаратов, вызывающих эти осложнения [2, 8, 13, 19, 20].

Прибавка в весе на кветиапине пролонге (1,09–1,80 кг) аналогична цифрам, полученным при назначении кветиапина немедленного высвобождения, и соответствует приводившимся ранее данным для этого препарата [2, 8]. Отмеченные незначительные изменения в уровне холестерина и триглицеридов следует рассматривать через призму возможных

индивидуальных различий, однако полученные результаты, в целом, соответствуют профилю безопасности кветиапина немедленного высвобождения. Данных о влиянии назначаемой дозы препарата на метаболические показатели не получено.

Суммируя полученные результаты, авторы указывают, что, учитывая эффективность и переносимость кветиапина пролонга, он может назначаться по следующей схеме: 300 мг – в первый день, 600 мг – во второй и 800 мг – на третий при однократном приеме в вечерние часы. Назначаемая доза должна подбираться индивидуально в зависимости от ее эффективности и переносимости, и, хотя согласно представленным данным 400 мг в сутки является эффективной дозировкой, по мнению авторов, в реальной клинической практике в ряде случаев могут потребоваться и более высокие дозы, вплоть до 800 мг в день.

Подчеркивается также, что полученные результаты демонстрируют эффективность лечения во всех группах, в которых использовался активный препарат, включая кветиапин немедленного высвобождения, причем как для стационарных, так и амбулаторных пациентов. Эти данные касаются 6-недельного лечения, однако в настоящее время осуществляется оценка длительного назначения препарата с целью профилактики повторных обострений.

В заключение, авторы еще раз указывают, что кветиапин пролонг является высокоэффективным препаратом в отношении широкого спектра симптоматики при обострении шизофрении. Он хорошо переносится даже в случае быстрого наращивания доз с достижением их терапевтических значений уже на второй день, что предоставляет новые возможности для лечения шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arango C., Bobes J. Managing acute exacerbations of schizophrenia: focus on Quetiapine // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004. Vol. 20. P. 619–626.
2. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // *Am. J. Psychiatry.* 1999. Vol. 156. P. 1686–1696.
3. Arvanitis L.A., Miller B.G., 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. Vol. 42. P. 233–246.
4. Ascher-Svantim H., Paries D.E., Zhu B. et al. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care // *J. Clin. Psychiatry.* 2006. Vol. 67. P. 453–460.
5. AstraZeneca. Seroquel prescribing information. Available at: <http://www.psychiatryinpractice.com/Information/Seroquel-Prescribing-Information.aspx?ll=2&l2=l&l3=>. Accessibility verified April 10, 2007.
6. Barnes T.R.E. A rating scale for drug-induced akathisia // *Br. J. Psychiatry.* 1989. Vol. 154. P. 672–676.
7. Bell M.D., Lysaker P.H., Beam-Goulet J.L. et al. Five-component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the Positive and Negative Syndrome Scale // *Psychiatry Res.* 1994. Vol. 52. P. 295–303.
8. Brecher M., Leong R., Stening G. et al. Quetiapine and long-term weight change: a comprehensive data review of patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* 2007. Vol. 68. P. 597–603.
9. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Macfadden W. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression // *Am. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 162. P. 1351–1360.
10. Cheer S.M., Wagstaff A.J. Quetiapine: a review of its use in the management of schizophrenia // *CNS Drugs.* 2004. Vol. 18. P. 173–199.
11. Dev V., Raniwalla J. Quetiapine: a review of its safety in the management of schizophrenia // *Drug Saf.* 2000. Vol. 23. P. 295–307.
12. Emsley R.A., Buckley P., Jones A.M. et al. Differential effect of Quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* 2003. Vol. 17. P. 210–215.
13. Emsley R.A., Raniwalla J., Bailey P.J. et al. A comparison of the effects of Quetiapine (“Seroquel”) and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 15. P. 121–131.
14. Fleischhacker W.W., Oehl M.A., Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients // *J. Clin. Psychiatry.* 2003. Vol. 64, Suppl. 16. P. 10–13.
15. Goldstein J.M., Paulsson B., Sweitzer D. et al. A review of the evidence for somnolence with Quetiapine treatment. Abstract published online by the American Psychiatric Association. Available at: <http://2005-saps.cfm>. Accessed April 19, 2007.
16. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, Md: National Institute of Mental Health, 1976. P. 218–222.
17. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1987. Vol. 13. P. 261–276.
18. Keith S.J., Kane J.M. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better // *J. Clin. Psychiatry.* 2003. Vol. 64. P. 1308–1315.
19. Larmo I., Nayer A., Windhager E. et al. Efficacy and tolerability of Quetiapine in patients with schizophrenia who switched from Haloperidol, Olanzapine or Risperidone // *Hum. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 20. P. 573–581.

20. Meats P. Quetiapine ('Seroquel'): an effective and well-tolerated atypical antipsychotic // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 1997. Vol. 1. P. 231–239.

21. Montross L.P., Zisook S., Kasckow J. Suicide among patients with schizophrenia: a consideration of risk and protective factors // *Ann. Clin. Psychiatry.* 2005. Vol. 17. P. 173–182.

22. Nasrallah H.A., Tandon R. Efficacy, safety, and tolerability of Quetiapine in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* 2002. Vol. 63, Suppl. 13. P. 12–20.

23. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 487–497.

24. Rettenbacher M.A., Hofer A., Eder U. et al. Compliance in schizophrenia: psychopathology, side effects, and patients' attitudes toward the illness and medication // *J. Clin. Psychiatry.* 2004. Vol. 65. P. 1211–1218.

25. Schulz S.C., Thomson R., Brecher M. The efficacy of Quetiapine vs Haloperidol and placebo: a meta-analytic study of efficacy // *Schizophr. Res.* 2003. Vol. 62. P. 1–2.

26. Simpson G.M., Angus J.W.S. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr. Scand.* 1970. Vol. 45, Suppl. 212. P. 11–19.

27. Srisurapanont M., Maneelon B., Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia // *Coch. Database Syst. Rev.* 2004. CD000967.

28. Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H. et al. Efficacy of Quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study) // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 26. P. 600–609.

29. Weiden P.J., Kozma C., Grogg A. et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia // *Psychiatr. Serv.* 2004. Vol. 55. P. 886–891.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КВЕТИАПИНА ФУМАРАТА С ДЛИТЕЛЬНЫМ (В ТЕЧЕНИЕ ДНЯ) ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Р. С. Кан, С. Ч. Шульц, В. Д. Палазов, Е. Б. Рейес, М. Брехер, О. Свенссон, Х. М. Андерссон, Д. Мюлин, представляющие группу исследователей

Цель: оценить эффективность и переносимость кветиапина фумарата с длительным высвобождением (кветиапин XR) в 6-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании.

Метод: пациенты с диагнозом острой шизофрении по DSM-IV были рандомизированы в группы лечения кветиапином XR в фиксированной дозе 400, 600 или 800 мг/сут (однократно в сутки вечером), кветиапином IR (с немедленным высвобождением) в дозе 400 мг/сут (200 мг два раза в день) и плацебо. Для обеспечения двойного слепого подхода использовался утренний прием плацебо в группе лечения кветиапином XR. Целевая доза кветиапина XR 400 или 600 мг достигалась на второй день, 800 мг – на третий день. В первую очередь оценивались наименьшие изменения суммарного балла по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) на неделе 6 по сравнению с исходным показателем. Оценивались также процент респондеров по PANSS (процент пациентов с уменьшением суммарного балла по PANSS >30%), по Шкале общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) (процент пациентов с оценкой <3), изменения по Шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S), и возникновение нежелательных явлений. Исследование проводилось с ноября 2004 года по декабрь 2005 года.

Результаты: Всего было рандомизировано 558 больных, из которых 446 (76%) завершили исследование. Изменения показателей тяжести расстройств по PANSS к шестой неделе терапии были статистически значимыми по сравнению с плацебо (-8,8) для всех лечебных групп: -24,8 (p=0,03), -30,9 (p<0,001) и -31,3 (p<0,001) кветиапина XR в дозах 400, 600 и 800 мг, соответственно, и -26,6 (p=0,004) для кветиапина IR. Получены также статистически значимые различия по доле пациентов-респондеров по PANSS и CGI-I для всех лечебных групп по сравнению с плацебо (для всех p<0,05). К наиболее частым побочным эффектам кветиапина относились сонливость и головокружение; неожиданных побочных эффектов кветиапина XR отмечено не было. Частота нежелательных явлений, потенциально связанных с экстрапирамидной симптоматикой, не отличалась от плацебо.

Выводы: Кветиапин с длительным высвобождением при однократном в день приеме 400–800 мг эффективен у пациентов с острой шизофренией при сравнении с плацебо. Лечение, включая быстрое наращивание дозы препарата, хорошо переносилось, с достижением терапевтически эффективной дозы на второй день терапии.

Ключевые слова: кветиапин с длительным высвобождением, эффективность, переносимость, острая шизофрения.

EFFICACY AND TOLERABILITY OF ONCE-DAILY EXTENDED RELEASE QUETIAPINE FUMARATE IN ACUTE SCHIZOPHRENIA: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY

R. S. Kahn, S. Ch. Schulz, V. D. Palazov, E. B. Reyes, M. Brecher, O. Svensson, H. M. Andersson, D. Meulien, on behalf of the Study 132 Investigators

Objective: To evaluate the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) in a 6-week, double-blind, randomized study.

Method: Patients with a DSM-IV diagnosis of acute schizophrenia were randomly assigned to fixed-dose quetiapine XR 400, 600, or 800 mg/day (once daily in the evening), quetiapine immediate release (IR) 400 mg/day (200 mg twice daily), or placebo. Dual-matched placebo was used to maintain blinding. Quetiapine XR target doses were reached by day 2 (400 and 600 mg) and day 3 (800 mg). The primary endpoint was least squares mean change from baseline to week 6 in Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score. PANSS response rate (percentage of patients with >30% reduction in total score), Clinical Global Impressions-Improvement scale (CGI-I) response rate (percentage of patients with score <3), change in CGI-Severity of Illness (CGI-S), and adverse events (AEs) were also assessed. The study was conducted from November 2004 to December 2005.

Results: 588 patients were enrolled and 446 (76%) completed the study. Improvement in PANSS total score at week 6 was significant versus placebo (-8.8) in all groups: -24.8 (p=0.03), -30.9 (p<0.001), and -31.3 (p<0.001) for quetiapine XR 400, 600, and 800 mg, respectively, and -26.6 (p=0.004) for quetiapine IR. There were also statistically significant differences in PANSS and CGI-I response rates for all active treatments versus placebo (all p<0.05). The most common AEs in all quetiapine groups were somnolence and dizziness; there were no unexpected AEs with quetiapine XR. Incidence of AEs potentially related to extrapyramidal symptoms was similar to placebo.

Conclusion: Once-daily quetiapine XR (400–800 mg/day) was effective versus placebo in patients with acute schizophrenia. Treatment, including rapid dose escalation, was well tolerated, with a therapeutically effective dose reached by day 2.

Key words: extended release quetiapine, efficacy, tolerability, acute schizophrenia.

Рене Кан – профессор отделения психиатрии Института нейронаук Рудольфа Магнуса, Университетский медицинский центр, Утрехт, Нидерланды; e-mail: rkahn@umcutrecht.nl