

СРАВНЕНИЕ БЫСТРОГО И ТРАДИЦИОННОГО ВАРИАНТОВ НАРАЩИВАНИЯ ДОЗ КВЕТИАПИНА (СЕРОКВЕЛЯ) ПРИ ОБОСТРЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ¹

К.-У. Пе, Т.-С. Ким, Дж.-Дж. Ким, С.-Дж. Ли, К.-У. Ли, К. Ли, И.-Ч. Пейк

Отделение психиатрии Католического Университета Кореи, Сеул

Больным шизофренией с острой психотической симптоматикой необходимо быстрое и эффективное начало антипсихотической терапии. Однако врач должен достигнуть баланса между быстрым наращиванием терапевтической дозы и снижением вероятности развития побочных эффектов.

Атипичный антипсихотик кветиапин (сероквель) является препаратом первой линии благодаря своей эффективности при широком спектре психопатологической симптоматики у больных шизофренией и пациентов с другими психозами в сочетании с превосходным профилем переносимости (1, 2). Кроме того, у стационарных больных с острыми психозами терапия кветиапином по сравнению с другими препаратами приводит к более значительному снижению агрессии уже в первые 24 часа (3).

При этом, госпитализированным пациентам с обострением шизофрении может потребоваться более быстрое наращивание доз кветиапина, чем описано в имеющейся в настоящее время информации по применению кветиапина (4). Недавние исследования показали, что быстрое наращивание доз кветиапина до 400 мг ко 2 дню хорошо переносилось (6). Это подтверждается клиническим опытом, согласно которому пациентам с острым эпизодом шизофрении повышать дозу следует по следующей схеме: 200 мг, 400 мг, 600 мг и 800 мг на 1, 2, 3 и 4 дни соответственно (5). В действительности же, в тяжелых случаях может потребоваться еще более быстрое наращивание доз: 300 мг в первый, 600 мг на второй и 900 мг на третий день лечения (2).²

Основной целью данного исследования стало сравнительное изучение переносимости двух вариантов повышения доз кветиапина – быстрой и традиционной – у пациентов с обострением шизофрении. Также проводилось сравнительное изучение эффективности.

¹ Расширенный реферат постерного сообщения, долженно на семинаре по шизофрении в Давосе (Швейцария, 4–10 февраля, 2006 г.), был предоставлен компанией АстраЗенека.

² В России рекомендованные дозы не превышают 750 мг/сут (прим. ред.).

Методы

Пациенты. В исследование было включено 40 пациентов, госпитализированных в связи с повторным эпизодом шизофрении или шизоаффективного расстройства по DSM-IV (1). Все пациенты были в возрасте от 18 до 65 лет с общим баллом по шкале Общего клинического впечатления, тяжесть заболевания (CGI-S) ≥ 4 . Пациентам, принимавшим пролонгированные нейролептики, предшествующий антипсихотик отменялся за 1 интервал введения до начала приема кветиапина (день 1), прием других антипсихотиков на протяжении всего исследования (за исключением периода перехода в течение первых 2 дней) не разрешался.

Дизайн исследования. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 в группы с быстрым и обычным повышением доз кветиапина.

Терапия. Кветиапин назначался два раза в день (однократный прием только на 1 день) (рис. 1) до достижения следующих дозировок:

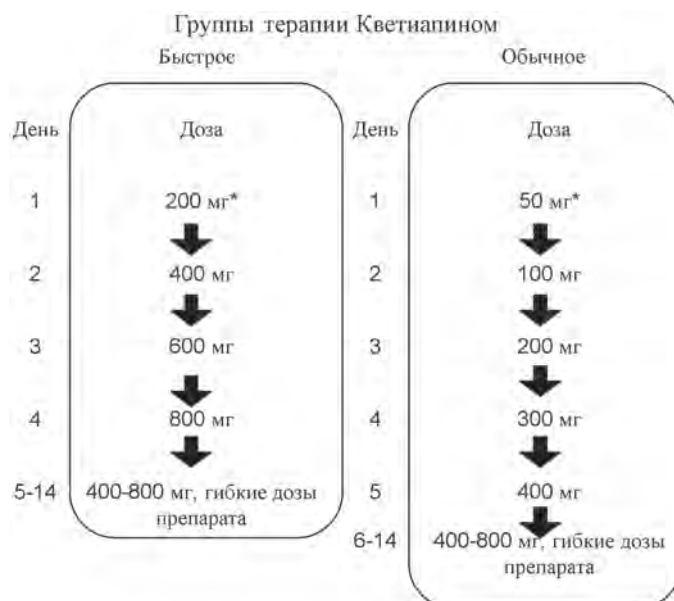


Рис. 1. Варианты повышения дозы кветиапина (сероквель)
Примечание: * - однократный прием дозы только в 1 день.

Демографические характеристики пациентов и исходные показатели

	Группа терапии	
	С быстрым наращиванием (n=30)	С традиционным наращиванием (n=10)
Пол (%)		
Мужчины	14 (46,7%)	5 (50,0%)
Женщины	16 (53,3%)	5 (50,0%)
Возраст, лет		
Средний (стандартное отклонение)	36,7±11,9	35,8±9,8
Диапазон	18–62	21–48
Этническая принадлежность (%)		
Жители Дальнего Востока	30 (100%)	10 (100%)
Клинические данные		
Семейный анамнез шизофрении, n (%)	4 (13,3%)	1 (10,0%)
Средняя длительность шизофрении, лет	6,0	5,8
Среднее количество госпитализаций	1,9	2,5
Средняя длительность приема предшествующих антипсихотиков, лет	5,9	4,9
Психопатологические показатели		
Общий балл PANSS	103,2±23,2	104,6±10,6
PANSS-возбуждение	19,8±6,0	18,3±3,7
CGI-S	5,3±1,0	4,9±0,8
Средний вес, кг	60,1±12,8	64,1±7,9

- 800 мг на 4 день в группе с быстрым повышением доз, затем доза могла варьировать в интервале 400–800 мг/день;

- 400 мг на 5 день в группе с обычным повышением доз, затем доза могла варьировать в интервале 400–800 мг/день.

Оценка состояния. Оценка эффективности терапии проводилась на 1 (исходные показатели) и 4, 5, 7 и 14 дни терапии. При оценке эффективности использовались: общий балл по шкале PANSS, балл по подшкале PANSS-возбуждение, балл по шкале CGI-S.

Оценка переносимости терапии проводилась на 1 (исходные показатели) 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 14 дни терапии. При изучении переносимости оценивались: балл по шкале SAS, балл по шкале BAS, витальные показатели (артериальное давление сидя и стоя, температура тела и частота сердцебиений). Частота возникновения нежелательных явлений оценивалась на протяжении всего исследования. При скрининге и на 14 день проводилось взвешивание, снятие электрокардиограммы, клинический и биохимический анализ крови.

Статистический анализ. Для оценки терапевтического эффекта в течение исследования использовался попарный анализ по динамике баллов PANSS и CGI-S. Динамика исходных показателей подшкалы PANSS-возбуждение во время каждого визита оценивалась при помощи ковариационного анализа (ANCOVA), где в качестве ковариант использовались исходные показатели. Для показателей общего балла PANSS, баллов PANSS-возбуждение и CGI-S для каждого пациента высчитывался процент редуции исходных показателей. Пролеченная популяция анализировалась с использованием метода переноса последнего доступного значения вперед.

Межгрупповые отличия по частоте возникновения побочных эффектов оценивались с использованием методов описательной статистики и хи-квадрат теста. Для оценки средних изменений лабораторных показателей между группами использовался метод ANCOVA (анализ ковариант). Оценка безопасности проводилась на популяции, включающей пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу препарата и прошли, по крайней мере, одно обследование после этого.

Результаты

Все 40 пациентов, которые были рандомизированы в ту или иную группу терапии, имели диагноз шизофрении. Только два пациента из группы с быстрым наращиванием доз были досрочно исключены из исследования (оба вследствие неблагоприятных явлений) и один пациент был исключен из группы с традиционным наращиванием доз до начала приема лекарств (отзыв согласия). Демографические характеристики пациентов и исходные показатели представлены в табл. 1.

Средняя доза кветиапина в конце исследования составляла 763,3±106,6 мг/сут в группе быстрого

наращивания доз и 600,0±249,4 мг/сут в группе с традиционным наращиванием доз.

Эффективность. К концу исследования в сравнении с исходными показателями наблюдалось достоверно значимое улучшение показателей как общего балла шкалы PANSS, так и балла по подшкале PANSS-возбуждение (рис. 2). Общее улучшение исходных показателей общего балла PANSS не от-

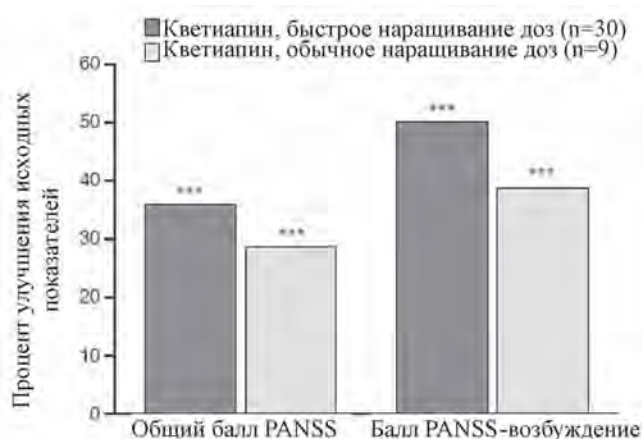


Рис. 2. Динамика (процент улучшения исходных показателей) общего балла шкалы PANSS и балла по подшкале PANSS-возбуждение в группах с разными вариантами наращивания дозы кветиапина на протяжении периода исследования. Примечание: * - $p < 0,001$ в сравнении с исходными показателями.

личалось между группами с различными вариантами наращивания доз кветиапина (рис. 3).

В группе с быстрым наращиванием доз отмечалось более раннее начало действия по сравнению с обычными темпами, достоверные различия по динамике баллов PANSS-возбуждение получены на 4 и 5 дни терапии (36,4% против 13,1% и 39,9% против 15,3% соответственно, $p < 0,05$ в обоих случаях).

Средние изменения по сравнению с исходными показателями баллов PANSS-возбуждение представлены на рис. 4. В обеих группах с разными темпами наращивания доз кветиапина отмечалось до-

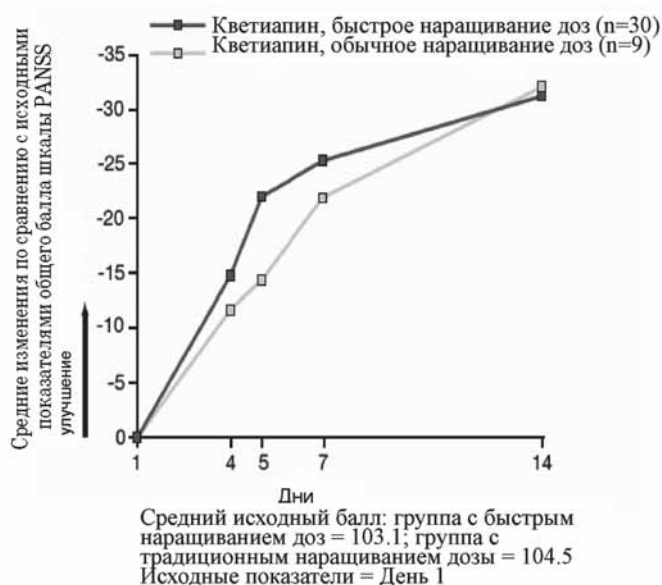


Рис. 3. Средние изменения по сравнению с исходными показателями общего балла шкалы PANSS в группах с разными вариантами наращивания доз кветиапина



Рис. 4. Средние изменения по сравнению с исходными показателями баллов PANSS-возбуждение в группах с разными вариантами наращивания доз кветиапина

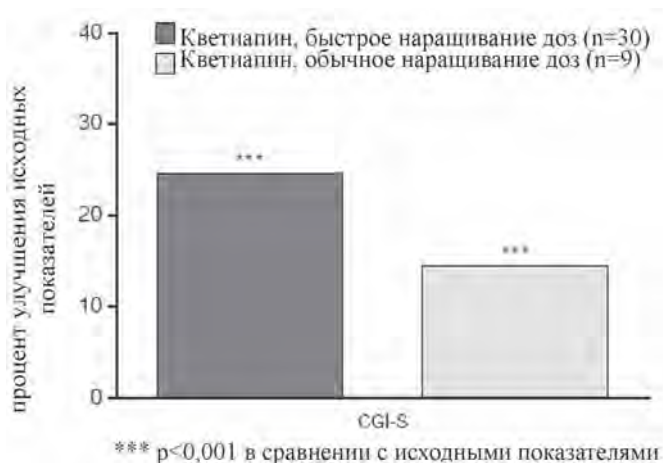


Рис. 5. Динамика (процент улучшения исходных показателей) балла по подшкале CGI-S в группах с разной скоростью повышения дозы кветиапина на протяжении периода исследования

стоверное улучшение исходных показателей по баллам CGI-S (на 24,5% и 14,4%, соответственно, $p < 0,001$ в обеих группах) (рис. 5).

Переносимость. Кветиапин хорошо переносился, между группами с разными темпами наращивания доз кветиапина не было обнаружено статистически достоверных отличий по баллам SAS и BARS. Наиболее распространенными побочными эффектами стали: седация, головокружение, неусидчивость и сухость во рту. Хотя в группе с быстрым вариантом повышения доз кветиапина седация, головокружение и неусидчивость возникали у большего числа пациентов, достоверных отличий по распространенности какого-либо из неблагоприятных явлений между группами не отмечалось (табл. 2).

Только два пациента были досрочно исключены из исследования вследствие неблагоприятных явлений (на 5 и 8 день); оба пациента были из группы с быстрым наращиванием доз и каждый жаловался на седацию, которая после отмены терапии редуцировалась. Ни одного случая серьезного неблагоприятного явления отмечено не было.

Таблица 2

Нежелательное явление (%)	Число (%) пациентов с нежелательными явлениями	
	Быстрое наращивание (n=30)	Обычное наращивание (n=9)
Седация	11 (36,7%)	2 (22,2%)
Головокружение	6 (20,0%)	0
Неусидчивость	5 (16,7%)	1 (11,1%)
Сухость во рту	5 (16,7%)	0
Запоры	4 (13,3%)	1 (11,1%)
Постуральная гипотензия	2 (6,7%)	1 (11,1%)
Тремор	2 (6,7%)	0
Утомляемость	1 (3,3%)	0
Головная боль	0	1 (11,1%)

Постуральная гипотензия реже встречалась в группе с быстрым вариантом наращивания доз, однако это различие не достигало степени статистической достоверности.

Между группами с быстрыми и обычными темпами наращивания доз не было выявлено статистически достоверных различий по параметрам изменения веса по сравнению с исходными показателями (+0,7 кг и +1,2 кг соответственно).

Между группами с быстрыми и обычными темпами наращивания доз не было выявлено статистически достоверных различий по изменениям витальных показателей, ЭКГ и лабораторных анализов.

Заключение

Как свидетельствуют результаты исследования, быстрый вариант наращивания доз кветиапина характеризуется более ранним началом действия по сравнению с традиционной схемой, на что указывает динамика симптомов психотического возбуждения на 4 и 5 дни терапии.

При этом, быстрое наращивание доз кветиапина хорошо переносится. Таким образом, повышение доз по схеме: 200 мг в 1-й день, 400 мг – на 2-й день, 600 мг – на 3-й и 800 мг на 4-й, является эффективным методом терапии больных шизофренией с острой психотической симптоматикой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arvanitis L.A. et al. // Biol. Psychiatry. – 1997. – Vol. 42. – P. 233–246.
2. Velligan D.I. et al. // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P. 524–531.
3. Ganesan S. et al. // Int. J. Psychiatry. Clin. Pract. – *in press*.
4. AstraZeneca. <http://www.astrazeneca-us.com/pi/Seroquel.pdf>. 2005.
5. Smith M.A. et al. // J. Clin. Psychopharmacol. – 2005. – Vol. 25. – P. 331–335.
6. Arango C., Bobes J. // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20. – P. 619–626.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. – Washington, DC, 1994.

RAPID VERSUS CONVENTIONAL INITIATION OF QUETIAPINE IN ACUTE SCHIZOPHRENIA

C.-U. Pae, T.-S. Kim, J.-J. Kim, S.-J. Lee, C.-U. Lee, C. Lee, I.-H. Paik

Background: The study objective was to assess the comparative tolerability and efficacy of rapid versus conventional initiation of quetiapine in acute schizophrenia.

Methods: Forty hospitalised patients with acute schizophrenia were randomised to rapid (200 mg on Day 1, increasing in increments of 200 mg/day to Day 4) or conventional (50 mg on Day 1, 100 mg on Day 2, increasing in increments of 100 mg a day to Day 5) initiation of quetiapine. Primary variables were Simpson-Angus Rating Scale scores (SAS), Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) scores, and the observed frequency of adverse events. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score, PANSS-Excitatory Component (EC), and Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) scores were also assessed.

Results: The rapid initiation (RI) and the conventional initiation (CI) groups had similar mean changes in SAS and BARS scores from baseline. The most common side effects were sedation (RI, 36.7%; CI, 22.2%) and dizziness (RI, 20%; CI, 0%). Both RI and CI groups achieved significant improvements from baseline to endpoint (Day 14) in PANSS total scores (35.8% and 28.6%), PANSS-EC (50.0% and 38.8%) and CGI-S (24.5% and 14.4%), respectively. However, the RI group showed significantly greater improvements in PANSS-EC scores at Day 4 (36.4% vs 13.1%) and Day 5 (39.9% vs 15.3%), compared with the CI group ($p < 0.05$).

Conclusions: Rapid initiation of quetiapine was generally well tolerated in patients with acute schizophrenia and was associated with a faster onset of action, as measured by improvement in agitation symptoms at Days 4 and 5.