

## Otwarte badanie skuteczności i tolerancji leczenia kwetiapiną u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii

### An open study on the efficacy and tolerability of quetiapine treatment of patients with schizophrenia

Jan Aleksander B e s z ł e j , Magdalena Grzesiak

Katedra i Klinika Psychiatrii AM we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Kiejna

#### Summary

**Aim:** Assessment of efficacy and tolerability of quetiapine in treatment of schizophrenia.

**Method:** Patients with a diagnosis of schizophrenia (according to ICD-10, DSM-IV) were included in the 12-weeks open study. Severity of schizophrenia symptoms was evaluated using the PANSS Scale. Adverse events have been assessed according to The Adverse Events Inventory, The Simpson Angus Extrapyramidal Symptoms Scale, the Akathisia Barnes Scale and the Involuntary Movement Scale. Quetiapine has been used in increasing doses up to 600 mg/day.

**Results:** Thirty-eight persons were included. The total scores in PANSS before treatment were 84.7 on average. Twenty-eight patients (74%) completed the study. Reduction in severity of schizophrenia according to the PANSS Scale was statistically significant ( $p < 0.01$ ). Reduction of scores in the range 20–29% was obtained in 18 patients (48.6%), 30–39% in 10 patients (26.3%) and above 40% in 2 patients (5.4%). Adverse symptoms occurred in 71% patients. The most common were: drowsiness (18%), weakness (10.5%), restlessness (10.5%), agitation (10.5%) and increase in severity of delusions and hallucinations (10.5%).

**Conclusion:** In the study, Quetiapine caused the reduction in the positive and negative symptoms of schizophrenia. Serious adverse events requiring drop-out of the study were not observed. The severity of extrapyramidal symptoms with statistical significance decreased during the quetiapine treatment ( $p < 0.05$ ).

*Słowa klucze:* kwetiapina, skuteczność i tolerancja, farmakoterapia schizofenii

*Key words:* quetiapine, efficacy and tolerability, pharmacotherapy of schizophrenia

#### Wstęp

Kwetiapina jest nowym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji. Jest pochodną dwubenzotiazepiny o silniejszym działaniu na układ serotonergiczny

niż dopaminergiczny. Jest antagonistą receptorów 5-HT<sub>2A</sub> i D<sub>2</sub>. Wyniki dotychczasowych badań potwierdzają jej skuteczność w leczeniu zaburzeń schizofrenicznych, zwłaszcza objawów negatywnych, oraz minimalny wpływ (lub brak wpływu) na układ pozapiramidowy i wydzielanie prolaktyny [1, 2, 3].

Celem badania była ocena skuteczności leczenia schizofrenii kwetiapiną (Seroquelem) oraz analiza występowania i nasilenia objawów niepożądanych w trakcie kuracji tym lekiem.

### **Material i metoda**

Projekt badania opracowano i zrealizowano w Katedrze i Klinice Psychiatrii AM we Wrocławiu. Badanie prowadzone było metodą otwartą, uzyskało zgodę Komisji Bioetyki. Każdy pacjent wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu. Pacjenci byli leczeni na oddziałach szpitalnych (stacjonarnych i dziennych) oraz w warunkach ambulatoryjnych.

Do badania zostali włączeni pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii, zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICD 10 i DSM IV. Inne kryteria włączające do badania to: wiek powyżej 18 roku życia, zdolność do współpracy z badaczem, w przypadku leczenia ambulatoryjnego brak ryzyka samobójstwa, świadoma zgoda na udział w programie badawczym. Kryteriami wyłączającymi były: ciąża, karmienie piersią, nadwrażliwość na lek, rozpoznanie innych zaburzeń psychicznych, stosowanie innych leków psychotropowych oraz występowanie poważnych schorzeń somatycznych (m.in. choroby wątroby, nerek, układu krążenia i oddychania, choroby metaboliczne, hematologiczne i nowotworowe).

Nasilenie schizofrenii oceniano według Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych Schizofrenii (PANSS) oraz Skali Ciężkości Zaburzeń (CGI). Do oceny objawów niepożądanych stosowano: Inwentarz Objawów Niepożądanych (ION) opracowany na podstawie Skali Objawów Niepożądanych UKU, Skalę Objawów Pozapiramidowych Simpsona Angusa (SAS), Skalę Akatyzi Barnesesa (BAS), Skalę Ruchów Mimowolnych (IMS). W ION nasilenie 43 objawów oceniano subiektywnie w skali 0–3, w której:

0 = brak objawu;

1 = niewielkie nasilenie, nie stanowi większego problemu dla pacjenta;

2 = znaczne, jest dolegliwe dla pacjenta, ale nie wymaga zmiany leku;

3 = bardzo nasilone, konieczność zmiany leku.

ION obejmował również działania niepożądane, oceniane na podstawie badania fizykalnego, m.in. badanie ciśnienia tętniczego krwi, częstości akcji serca, pomiar masy ciała. Stan psychiczny, nasilenie objawów schizofrenii oraz występowanie objawów niepożądanych oceniano przed włączeniem leku, w 2, 4, 8 oraz 12 tygodniu leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia kwetiapiną odstawiono inne leki psychotropowe według zasad standardowego wash-out: dla neuroleptyków w formie depot – standardowy czas między iniekcjami, tj w zależności od leku przeciwpsychotycznego (LPP)

2–4 tygodnie, dla neuroleptyków podawanych drogą doustną – 1 dzień. W przypadku innych leków psychotropowych ustalono czas wash-out następująco: IMAO – 2 tygodnie, fluoksetyna – 4 tygodnie, inne leki psychotropowe – 3 dni.

Kwetiapinę stosowano w dawkach wzrastających do 600 mg/dz, według schematu:

- I dzień – 2 x 25 mg
- II dzień – 2 x 50 mg
- III dzień – 2 x 100 mg
- IV dzień – 100–0–200 mg
- V dzień – 2 x 200 mg
- VI dzień – 200–0–400 mg

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono za pomocą programu komputerowego Statistica Statsoft.

## Wyniki

### Charakterystyka grupy badanej

Do badania włączono 38 osób w wieku 20–70 lat (średnia wieku 43,4), w tym 25 kobiet (66%) i 13 mężczyzn (34%). 22 pacjentów (58%) leczonych było w szpitalu (oddziały stacjonarne i dzienne), 16 pacjentów (42%) było leczonych w warunkach ambulatoryjnych. W przypadku 4 pacjentów (12%) był to pierwszy epizod schizofrenii. Średni czas trwania schizofrenii wynosił 15 lat, a średni czas trwania obecnego zaostrzenia schizofrenii wynosił 25 tygodni (od 4 do 112 tygodni). Tylko u jednego pacjenta kwetiapina była pierwszym lekiem stosowanym w czasie obecnego zaostrzenia. U pozostałych osób zmieniono LPP na kwetiapinę z powodu braku skuteczności; u 13 osób (35%) kwetiapina była drugim z kolei lekiem stosowanym podczas obecnego zaostrzenia, u 18 osób (49%) trzecim, a w przypadku 5 osób (13%) czwartym z kolei LPP. LPP, które stosowane były podczas obecnego zaostrzenia, przed wprowadzeniem kwetiapiny to: flufenazyna + perazyna (1 osoba), haloperidol decanoate + perazyna (2), haloperidol decanoate + promazyna (1), klozapina (1), olanzapina (8), perazyna (6), risperidon (9), tiorydazyna (1), zyklopentiksol decanoate (6), zyklopentiksol decanoate + sulpiryd (1). U 17 pacjentów (47,4%) kwetiapina zastąpiła inny LPP atypowy. Średnia liczba hospitalizacji psychiatrycznych przypadająca na jednego pacjenta wynosiła 4,7 (od 0 do 25).

Suma punktów w skali PANSS, przed leczeniem kwetiapiną, która określała nasilenie objawów schizofrenii, wynosiła średnio 84,7 (od 59 do 127, ); w tym w podskali objawów pozytywnych (PANSS-P) średnio 17,8 (od 4 do 31), w podskali objawów negatywnych (PANSS-N) 25 (od 14 do 40), a w podskali ogólnych objawów psychopatologicznych (PANSS-G) 41,4 (od 29 do 64). Całościowe nasilenie zaburzenia oceniane na podstawie skali CGI wynosiło średnio 4,5, co mieści się w przedziale między zaburzeniem umiarkowanym a znacznym.

Badanie ukończyło 28 pacjentów (74%); 10 pacjentów (26%) nie ukończyło

Tabela 1

## Charakterystyka badanej grupy

Zmienna	Średnia	Mediana	Min.	Maks.	SD
Wiek	43,4	45	20	70	15,4
Czas trwania choroby (lat)	14,3	10	2	42	10,7
Czas trwania szpitalizacji (tygodnie)	25,3	16	4	112	26,5
liczba hospitalizacji	4,8	2,5	0	25	5,7
liczba kuracji LPP (w obecnym zaostrzeniu)	1,7	2	0	3	0,7

Legenda: SD = odchylenie standardowe

badania. U 8 osób (21% wszystkich badanych) przyczyną przerwania leczenia było utrzymywanie się (4 pacjentów) lub nasilenie objawów wytwórczych (4 pacjentów). Dwóch pacjentów wycofało zgodę (czyli 5,3 % wszystkich badanych), w tym jeden pacjent wycofał zgodę mimo poprawy stanu psychicznego i braku nasilonych objawów niepożądanych, drugi natomiast wycofał zgodę z powodu nasilenia objawów wytwórczych oraz nasilonych objawów niepożądanych (wzmoczony apetyt, przyrost masy – 7 kg w ciągu 3 tygodni).

## Ocena skuteczności leczenia

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie redukcji punktów w skali PANSS. Porównywano statystycznie średnie nasilenie objawów schizofrenii w skali PANSS oraz jej podskal między poszczególnymi wizytami, tj. między wizytą I i II, II i III, III i IV, IV i V oraz między wizytą pierwszą i ostatnią dla danego pacjenta.

Średnie nasilenie objawów schizofrenii w skali PANSS między poszczególnymi

Tabela 2

## Nasilenie schizofrenii (suma punktów w skali PANSS)

	Średnia	Mediana	Min.	Maks.	SD
Przed leczeniem	84,7	85,5	59	127	14,3
Po 2 tygodniach	73,4	78	51	127	16,8
Po 4 tygodniach	74,4	74	47	139	21,2
Po 8 tygodniach	68,7	69	37	122	18,0
Po 12 tygodniach	66,5	64,5	36	122	18,0

Legenda: SD = odchylenie standardowe

Tabela 3

## Nasilenie obaw pozytywnych schizofrenii (suma punktów w podskali PANSS-P)

	Średnia	Mediana	Mn.	Maks.	SD
Przed leczeniem	25,0	23	14	40	5,7
Po 2 tygodniach	16,9	16	8	31	5,2
Po 4 tygodniach	15,1	14	7	29	5,6
Po 8 tygodniach	14,2	14	7	28	4,7
Po 12 tygodniach	13,5	12,5	7	28	5,3

Legenda: SD = odchylenie standardowe

Tabela 4

## Nasilenie objawów negatywnych schizofrenii (suma punktów w podskali PANSS-N)

	Średnia	Mediana	Mn.	Maks.	SD
Przed leczeniem	25,0	23	14	40	6,5
Po 2 tygodniach	23,5	22	14	40	6,7
Po 4 tygodniach	22,3	22	12	40	7,4
Po 8 tygodniach	20,1	18	10	39	7,2
Po 12 tygodniach	19,5	18	9	37	6,7

Legenda: SD = odchylenie standardowe

Tabela 5

## Nasilenie ogólnych objawów psychopatologicznych schizofrenii (suma punktów w podskali PANSS-G)

	Średnia	Mediana	Mn.	Maks.	SD
Przed leczeniem	41,4	42,5	29	64	7,1
Po 2 tygodniach	38,9	39	23	64	8,5
Po 4 tygodniach	37,0	36	24	74	10,0
Po 8 tygodniach	34,1	34	19	61	8,6
Po 12 tygodniach	33,6	33	18	61	9,6

Legenda: SD = odchylenie standardowe

wizytami porównywano statystycznie, stosując test kolejności par Wilcoxona. Z analizy statystycznej wynika, że redukcja nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS była istotna statystycznie nie tylko między wizytą pierwszą i ostatnią, ale także między poszczególnymi wizytami. Wartości p-value między poszczególnymi wizytami wynosiły: między 0 a dwunastym tygodniem leczenia – 0,000004; tygodniem 0 a drugim – 0,0025; drugim a czwartym – 0,00091; czwartym a ósmym – 0,015; ósmym a dwunastym – 0,018.

W przypadku podskali objawów pozytywnych potwierdzono istotną statystycznie różnicę między wizytą pierwszą i ostatnią (p-value = 0,00007) oraz między poszczególnymi wizytami, oprócz nieistotnej statystycznie różnicy między tygodniem

czwartym a ósmym ( $p$ -value = 0,39) oraz między ósmym a dwunastym tygodniem leczenia ( $p$ -value = 0,092). Podobnie, w podskali objawów negatywnych oraz w podskali ogólnych objawów psychopatologicznych stwierdzono istotną statystycznie różnicę między wizytą pierwszą i ostatnią (odpowiednio  $p$ -value = 0,000007 dla objawów negatywnych i 0,000024 dla ogólnych objawów psychopatologicznych) oraz między poszczególnymi wizytami, z wyjątkiem różnicy między ósmym a dwunastym tygodniem leczenia, która była nieistotna statystycznie.

Ocena procentowej redukcji punktów w skali PANSS (suma punktów) między wizytą pierwszą (przed leczeniem) i ostatnią dla danego pacjenta (wizyty II–V) wskazuje, że 6 pacjentów (5,4%) nie uzyskało poprawy lub objawy schizofrenii nasiliły się. U pozostałych pacjentów stwierdzono zmniejszenie sumy punktów w skali PANSS: u 18 pacjentów (48,6%) była to redukcja o co najmniej 20%, w tym u dwóch pacjentów (5,4%) – powyżej 40%. Średnia poprawa wyrażona procentową redukcją sumy punktów w skali PANSS wynosiła 17,3%.

Oceniając procentową redukcję punktów w podskali objawów pozytywnych skali

Tabela 6

**Procentowa redukcja sumy punktów w PANSS oraz w jej podskalach między wizytą pierwszą a ostatnią**

Skala	Ciepna	Mediana	Min.	Maks.	SD
PANSS-S	17,3	19,4	-93,1	51,8	22,78
PANSS-P	9,2	16,7	-123,1	60,0	41,15
PANSS-N	16,3	17,9	-71,4	59,1	21,90
PANSS-G	11,6	12,8	-94,7	44,2	26,42

Legenda: SD = odchylenie standardowe

między wizytą pierwszą i ostatnią stwierdzono brak poprawy lub nasilenie objawów pozytywnych u 10 pacjentów (27%). U 27 osób (73%) stwierdzono redukcję punktów w skali PANSS-P: u 16 pacjentów (43,2%) była to redukcja o co najmniej 20%, w tym u 8 pacjentów (21,6%) – powyżej 40%. Średnia poprawa w zakresie objawów pozytywnych wyrażona procentową redukcją punktów w skali PANSS-P wynosiła 9,2%.

Na podstawie oceny procentowej redukcji punktów w podskali objawów negatywnych skali PANSS między wizytą pierwszą i ostatnią stwierdzono brak poprawy lub nasilenie objawów negatywnych u 7 pacjentów (19%). U 30 osób (81%) stwierdzono redukcję punktów w skali PANSS-N: u 14 pacjentów (37,8%) była to redukcja o co najmniej 20%, w tym u 2 pacjentów (5,4%) – powyżej 40%. Średnia poprawa w zakresie objawów negatywnych wyrażona procentową redukcją punktów w skali PANSS-N wynosiła 16,3%.

Na podstawie oceny procentowej redukcji punktów w podskali ogólnych objawów psychiatrycznych skali PANSS-G między wizytą pierwszą i ostatnią stwierdzono brak poprawy lub nasilenie ogólnych objawów psychicznych u 8 pacjentów (21,6%). U 29 osób (78,4%) stwierdzono redukcję punktów w skali PANSS-G: u 15 pacjentów (40,5%) była to redukcja o więcej niż 20%, w tym u 3 pacjentów (8,1%) – powyżej

40%. Średnia poprawa w zakresie objawów negatywnych wyrażona procentową redukcją punktów w skali PANSS-N wynosiła 11,5 %.

30% redukcję sumy punktów w skali PANSS w porównaniu z wartościami wyjściowymi osiągnęło 10 pacjentów (26,3% ).

Średnie nasilenie zaburzenia przed leczeniem oceniono w skali CGI (CGI-1) jako 4,5 (czyli nasilenie między umiarkowanym a znaczącym), natomiast po leczeniu wynosiło 3,4 (czyli między nasileniem łagodnym a umiarkowanym). Średnia ogólna poprawa wynosiła 2,4 (czyli poprawa między niewielką a dużą). Średni efekt terapeutyczny wyniósł 2,0, czyli był to efekt umiarkowany.

#### Tolerancja leczenia

Przeprowadzono analizę występowania objawów niepożądanych o nasileniu znacznym, ocenianych w ION w czasie kolejnych wizyt, po 2, 4, 8 i 12 tygodniu leczenia.

U 27 pacjentów (71%) wystąpił przynajmniej jeden objaw niepożądany o nasileniu znacznym. Najwięcej objawów niepożądanych występowało w pierwszych dwóch tygodniach leczenia, po tym okresie obserwowano ich redukcję, zarówno liczby, jak i nasilenia. W dwunastym tygodniu leczenia u 42% pacjentów występowały objawy niepożądane.

Najczęstsze objawy niepożądane o nasileniu znacznym występujące w trakcie

Liczba i odsetek pacjentów z objawami niepożądanymi po 2, 4, 8 i 12 tygodniach leczenia

Tabela 7

Liczba objawów niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów z objawami niepożądanymi			
	Po 2 tygodniach	Po 4 tygodniach	Po 8 tygodniach	Po 12 tygodniach
1	11 (23,9%)	5 (13,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
2	7 (18,9%)	2 (2,7%)	2 (2,7%)	4 (10,5%)
3	3 (8,1%)	3 (8,1%)	3 (8,1%)	4 (10,5%)
4	1 (2,7%)	2 (5,3%)	3 (8,1%)	0
<b>Suma</b>	<b>0 (0,0%)</b>	<b>2 (5,3%)</b>	<b>0</b>	<b>2 (5,3%)</b>

leczenia (objawy występujące u co najmniej 5% pacjentów) to: senność (18%), osłabienie/ zmęczenie (10,5%), niepokój/napięcie (10,5%), pobudzenie psychomotoryczne (10,5%), nasilenie objawów wytwórczych (10,5%), wzrost masy ciała (7,9%), bóle głowy (7,9%) oraz objawy dyspeptyczne (5,2%).

Najczęstsze objawy niepożądane obserwowane po 12 tygodniach leczenia przedstawiono w tabeli nr 8.

Nasilenie neurologicznych objawów niepożądanych oceniano w Skali Objawów Pozapiramidowych Simpsona Angusa (SAS), Skali Akatyzi Barnesesa (BAS), Skali

Najczęstsze objawy niepożądane obserwowane po 12 tygodniach leczenia

Objawy niepożądane	Procent pacjentów z danym objawem niepożądanym
Senność	10,5 %
Osłabienie / zmęczenie	10,5 %
Wzrost masy ciała	7,0 %
Zwiększenie objawów wykrztuszych	5,2 %
Objawy dyspeptyczne	5,2 %

Ruchów Mimowolnych (IMS). Porównywano wyniki uzyskane przed włączeniem do leczenia kwetiapiny i w ostatnim dniu obserwacji.

#### Ocena ruchów mimowolnych

Analizując wyniki w skali IMS stwierdzono, że u 17 pacjentów (46% badanych) zmniejszyło się nasilenie ruchów mimowolnych (średnio 6,6 punktu w skali, minimalna redukcja o 1 punkt, a maksymalna o 18 punktów, SD= 5,48). U 18 pacjentów (48,6% badanych) nie stwierdzono różnicy w nasileniu ruchów mimowolnych między pierwszą a ostatnią wizytą. U 2 pacjentów (5,4%) objawy nasiliły się (u jednego pacjenta wynik zwiększył się o 2 punkty, u drugiego o 7 punktów). Różnice wyników w skali IMS uzyskane przed leczeniem i po zakończeniu leczenia są istotne statystycznie (test Wilcoxon  $p = 0,0017$ , test znaków  $p = 0,0013$ ).

#### Ocena objawów pozapiramidowych w skali Simpsona Angusa (SAS)

Porównując wyniki uzyskane w skali SAS przed włączeniem kwetiapiny (pierwsza wizyta) i po zakończeniu leczenia, stwierdzono u 30 pacjentów (81,1%) redukcję sumy punktów. Średnio redukcja wynosiła 5 punktów (minimalna redukcja o 1 punkt, maksymalna o 16 punktów, SD 3,67). U 7 pacjentów (18,9%) nie stwierdzono zmiany. U żadnego pacjenta nie odnotowano wzrostu punktacji w skali SAS. Różnice wyników w skali SAS uzyskane przed leczeniem kwetiapiną i po zakończeniu leczenia są istotne statystycznie (test Wilcoxon  $p = 0,00002$ , test znaków  $p = 0,00000$ ).

#### Ocena nasilenia akatyzy w skali Barnes'a (BAS)

Porównując nasilenie akatyzy w skali BAS przed leczeniem kwetiapiną i po zakończeniu badania, stwierdzono redukcję sumy punktów u 12 pacjentów (32,4%), wzrost sumy punktów u 6 pacjentów (16,2%), a u 19 pacjentów (51,4) nie obserwowano zmian. Średnia redukcja sumy punktów wynosiła 3,5 punktu (minimum – 1, maksimum – 8, SD = 1,93), natomiast średni wzrost sumy punktów wyniósł 2,7 (minimum – 1, maksimum – 6, SD = 2,25). Korzystając z testu Wilcoxon stwierdzono, że różnica wyników w skali BAS jest istotna statystycznie ( $p = 0,024$ ). Nie potwierdzono istotności



statystycznej w badaniu za pomocą testu znaków ( $p=0,080$ ).

### Omówienie

Grupa pacjentów włączona do badania charakteryzowała się długim okresem trwania zaburzenia (średnio 14,3 roku), prawie półrocznym średnim czasem trwania aktualnego zaostrzenia. Dla 37 osób (97%) kwetiapina była kolejnym lekiem stosowanym podczas obecnego zaostrzenia się schizofrenii. U tych osób wcześniejsze kuracje lekami przeciwpsychotycznymi nie przyniosły zadowalającego efektu terapeutycznego. Nasilenie objawów schizofrenii określone sumą punktów w skali PANSS wynosiło 84,7, co wg kryteriów opracowanych przez Kaya i wsp. [4] świadczy o nasileniu znacznie powyżej przeciętnego. Suma punktów w podskali PANSS-N wynosiła średnio 25, co wskazuje na znaczne nasilenie objawów negatywnych. Liczba nieskutecznych kuracji LPP stosowanych podczas aktualnego zaostrzenia, przed włączeniem kwetiapiny wynosiła średnio 1,7; w przypadku 23 pacjentów (62,2%) zastosowano przynajmniej 2 kuracje LPP. U 47,4% pacjentów nieskutecznym LPP był lek atypowy (klozapina, olanzapina lub risperidon).

Dane dotyczące dotychczasowego leczenia LPP wskazują na brak zadowalającej poprawy w tej grupie pacjentów.

Analiza statystyczna wyników wskazuje na istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS-S nie tylko między wizytą pierwszą i ostatnią, ale także między poszczególnymi wizytami. Wprawdzie 9 pacjentów przerwało leczenie z powodu utrzymywania się lub nasilenia objawów wytwórczych, według subiektywnej oceny badacza lub pacjenta; w grupie wszystkich pacjentów włączonych do badania tylko u 6 pacjentów (15,8 %) stwierdzono brak poprawy lub pogorszenie się stanu psychicznego wyrażone brakiem redukcji sumy punktów w skali PANSS. Redukcję sumy punktów powyżej 20% uzyskano u 18 pacjentów (48,6%), redukcję powyżej 30 % uzyskało 10 pacjentów (26,3%), a u dwóch osób (5,4%) była to redukcja powyżej 40%. Średnia redukcja sumy punktów w skali PANSS wynosiła 18,2 punktu.

W piśmiennictwie, w badaniach skuteczności leków LPP, przyjmuje się jako kryterium poprawy w leczeniu schizofrenii LPP redukcję sumy punktów w PANSS 20–30% [3, 4, 5]. Brak satysfakcjonującej odpowiedzi na LPP, wyrażonej redukcją sumy punktów w skali PANSS poniżej 20%, niektórzy autorzy definiują jako lekooporność [6, 7].

W badaniu De Nayera i wsp. [8] (505 mg/dz, 12 tygodni), w którym 69% włączonych do badania pacjentów stanowili chorzy, u których wcześniej stosowane leki przeciwpsychotyczne nie przyniosły zadowalającego efektu, 74% pacjentów uzyskało redukcję punktów równą lub wyższą niż 20%, a 49% pacjentów redukcję o co najmniej 30%; średnia redukcja sumy punktów w skali PANSS 21,8 punktu. W badaniu Buckleya i wsp. [9] (ustalona dawka 600 mg/dz, 12-tygodniowe badanie) 20% redukcję w skali PANSS uzyskało 59% pacjentów; średnia redukcja sumy punktów w skali PANSS wynosiła 14,2 po 8 tygodniach. W badaniu Emsleya i wsp. [6] w grupie chorych nie odpowiadających na poprzednio stosowane leczenie klasycznymi LPP redukcję sumy punktów w PANSS powyżej 20% uzyskało 52% pacjentów, co jest

porównywalne z wynikami przedstawionego badania, w którym zdecydowaną większość (37 pacjentów, czyli 97,3%) stanowili pacjenci, u których nie uzyskano poprawy podczas wcześniejszych kuracji LPP. W prezentowanym badaniu uczestniczyli nie tylko ci pacjenci, u których nie uzyskano poprawy podczas leczenia klasycznymi LPP, ale także pacjenci, u których bez zadowalającego efektu terapeutycznego stosowano atypowe LPP (46% grupy).

Średnia redukcja punktów w podskali PANSS-P wyniosła 4,2 (23%). U 8 pacjentów (21,6%) uzyskano redukcję sumy punktów PANSS-P powyżej 40%, a u 16 (43,2%) powyżej 20%. Osiągnięto zatem stosunkowo większą redukcję punktów w podskali PANSS-P niż całej skali, co może wskazywać na skuteczność kwetiapiny w leczeniu objawów pozytywnych. U 81% pacjentów uzyskano redukcję punktów w podskali PANSS-N. W przypadku 14 pacjentów (37,8%) redukcja wyniosła powyżej 20%. Średnia redukcja punktów w tej podskali wyniosła 5,4 punktu (16,3%). Donoghue i wsp. w badaniu porównawczym skuteczności leków atypowych w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii u pacjentów leczonych kwetiapiną uzyskali średnią redukcję punktów w skali PANSS-N [za: 4, 7], co jest wynikiem zbliżonym do prezentowanego badania. Osiągnięta poprawa może wskazywać na pozytywny wpływ kwetiapiny na redukcję nasilenia objawów negatywnych.

Nasilenie zaburzenia oceniane w skali CGI przed leczeniem kwetiapiną mieściło się w przedziale między nasileniem umiarkowanym a znaczącym (średnio 4,5), a średnie nasilenie zaburzenia u tych pacjentów po leczeniu wynosiło 3,4 (czyli między nasileniem łagodnym a umiarkowanym). Średnia ogólna poprawa wynosiła 2,4 (czyli poprawa między niewielką a dużą). Średni efekt terapeutyczny wyniósł 2, czyli był to efekt umiarkowany. Wynik oceny w skali CGI odpowiada wynikom uzyskanym w skali PANSS. W badaniu Buckleya średnia redukcja w CGI wyniosła 0,67 [9].

12-tygodniowego leczenia nie ukończyło 10 badanych (26%). Podobny odsetek pacjentów, którzy z różnych przyczyn nie ukończyli badania, obserwowano też w innych badaniach. W badaniu Emsleya i wsp. [6] leczenie przerwało 22%, w badaniu De Nayera i wsp. [8] – 28,3%, a w badaniu Platza i wsp. – 28% badanych [10]. De Nayer i wsp. [8] stwierdzili, że najczęściej przerywano leczenie kwetiapiną z powodu wycofania zgody przez pacjenta (5,1%) oraz braku skuteczności lub zaostrzenia objawów choroby (4,9%). Z kolei, w badaniu Platza i wsp. [10] na pierwszym miejscu wśród przyczyn przerwania leczenia znalazły się objawy niepożądane (6% badanych), a brak skuteczności był przyczyną odstawienia leku u 5% badanych.

W przedstawionym badaniu najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było utrzymywanie się lub nasilenie objawów pozytywnych psychozy. Z tego powodu lek odstawiono u 8 badanych (21%). Można uznać, że było to związane z nieskutecznością przeciwpsychotyczną leku u tych pacjentów. Objawy niepożądane były przyczyną przerwania leczenia u jednej osoby (pacjent z tego powodu wycofał zgodę).

W trakcie 12-tygodniowego leczenia nasilone objawy niepożądane obserwowano u 71% pacjentów. Najczęstsze objawy niepożądane o nasileniu znacznym występujące w trakcie leczenia to senność (18%), osłabienie, zmęczenie (10,5%), niepokój/ napięcie (10,5%), pobudzenie psychomotoryczne (10,5%), nasilenie objawów wytwórczych (10,5%), wzrost masy ciała (7,9%), bóle głowy (7,9%), objawy dyspeptyczne (5,2%).

Obserwowane w prezentowanym badaniu objawy niepożądane były podobne do objawów opisywanych przez innych badaczy. W 12-tygodniowym badaniu Platza i wsp. [10] (dawka kwetiapiny 300–750 mg) objawy niepożądane wystąpiły u 50% pacjentów. Najczęstsze objawy to: senność (16,6%), astenia (5%), zawroty głowy (5%), bezsenność (5%); pozapiramidowe objawy wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów. W 3-letnim badaniu Hellewella i Westheada [11] (dawka 450–500 mg) objawy niepożądane występowały u 72% badanych; najczęstsze to: senność (12%), objawy dyspeptyczne (8,8%), pobudzenie (6%), suchość w jamie ustnej (5%). Arvanitis i Miller [12] wśród najczęstszych objawów niepożądanych wymieniają: pobudzenie/niepokój, senność, bóle głowy i zawroty głowy (przy dawkach leku 250–750 mg). W badaniu Smalla i wsp. [13] najczęściej obserwowano objawy pobudzenia (27% pacjentów leczonych dawką 750 mg/dz i 28% pacjentów leczonych dawką 250 mg/dz), które wiązano z utrzymującymi się objawami schizofrenii; ponadto senność, bóle głowy, zawroty głowy i zaparcia.

Część obserwowanych w prezentowanym badaniu objawów niepożądanych (niepokój/napięcie, nasilenie objawów wytwórczych) wiążemy z nieskutecznością przeciwpsychotyczną kwetiapiny u niektórych pacjentów. Pozostałe można uznać za niepożądany efekt działania leku.

Większość objawów niepożądanych w nasileniu znacznym występowała po 2 i 4 tygodniach leczenia. W 8 i 12 tygodniu leczenia obserwowano redukcję nasilenia większości objawów niepożądanych, oprócz osłabienia/ zmęczenia i wzrostu masy ciała. Pojawiły się natomiast po raz pierwszy u 2 pacjentów objawy dyspeptyczne.

U 30 pacjentów (81%) przed włączeniem kwetiapiny występowały objawy pozapiramidowe oceniane w skali SAS, które były efektem działania niepożądanego wcześniej stosowanych leków neuroleptycznych. Z tego samego powodu u 12 (32%) występowały objawy akatyzi, a u 17 pacjentów (46%) ruchy mimowolne. U większości pacjentów kuracja kwetiapiną przyniosła zmniejszenie nasilenia tych objawów (wyrażoną istotną statystycznie redukcją sumy punktów w skali SAS, AIMS, BAS). Ruchy mimowolne nasiliły się u 2 pacjentów (5,4%), objawy akatyzi – u 6 (16,2%); u żadnego pacjenta nie obserwowano nasilenia objawów pozapiramidowych ocenianych w skali SAS. Średnia redukcja sumy punktów w poszczególnych skalach była wyższa niż w standardowych badaniach oceniających tolerancję kwetiapiny, ale zbliżona do wyników uzyskanych w tych badaniach, do których rekrutowano pacjentów z objawami pozapiramidowymi, które wystąpiły podczas wcześniejszych kuracji lekmi przeciwpsychotycznymi: SAS – o 4,3 punktu, BAS – o 1,7 punktu i AIMS – o 2,55. W badaniu Larmo i wsp. [14] (12-tygodniowe badanie, średnia dawka 505 mg/dz) objawy pozapiramidowe obserwowano u 4,7% pacjentów. Uzyskano redukcję sumy punktów w SAS średnio o 3 punkty, w BAS poprawa wynosiła 0,5 punktu. W podgrupie osób z objawami poneuroleptycznymi pozapiramidowymi redukcja w skali SAS wyniosła 5,8, w skali BAS – 1 punkt.

W badaniu Platza i wsp. [10] (12-tygodniowa obserwacja, dawka kwetiapiny 300–750 mg) pozapiramidowe objawy wystąpiły u 1,8% pacjentów. Redukcja sumy punktów w skali SAS wynosiła średnio 2,84 punktu, w skali BAS – 0,5. W przypadku





symptômes de schizophrénie =  $p < 0,01$  (échelle PANSS). On observe la réduction plus de 20% chez 18 patients (48,6%), plus de 30% - chez 10 patients (26,3%), plus de 40% – chez 2 patients (5,4%). On observe les effets défavorables chez 71% de patients. Ce sont: somnolence (18%), exténuation (10,5%), inquiétude (10,5%), excitation, agitation (10,5%), accroissement des hallucinations, des illusions (10,5%).

**Conclusions:** la quetiapine cause la réduction des symptômes positifs et négatifs de schizophrénie. On n'observe pas d'effets défavorables, la thérapie cause aussi la réduction des effets extrapyramidaux ( $p < 0,05$ ).

### Piśmiennictwo

1. Dev V, Raniwalla J. *Quetiapine. A review of its safety in the management of schizophrenia*. Drug Safety 2000; 23: 295–307.
2. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Canatan H, Gecici O. *Quetiapine is not associated with increase in prolactin secretion in contrast to haloperidol*. Arch. Med. Res. 2002; 33: 562–565.
3. Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. *A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study*. Clin. Ther. 2001; 23: 1839–1854.
4. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)*. Manual. Toronto: Multi-Health System Inc.; 1992.
5. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, Chacos M, McEvoy JP. *Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63: 931–935.
6. Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM. *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. PRIZE Study Group*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2000; 15: 121–131.
7. Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B. *A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204, 636, «Seroquel») and haloperidol in schizophrenia*. Psychol. Med. 2000; 30: 95–105.
8. De Nayer A, Windhager E, Irmansyah I, Larmo I, Lindenbauer B, Rittmannsberger H, Platz T, Jones AM, Whiteford JL, Altman CA. *Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia switched from other antipsychotics*. Int. J. Psychiatry Clin. Prac. 2003; 7: 59–66.
9. Buckley P, Goldstein JM, Emsley R. *Comparison of effects of quetiapine and haloperidol in a cohort of patients with treatment-resistant therapy*. International Congress on Schizophrenia Research. Whistler, British Columbia, April 28–May 2, 2001.
10. Platz T, Jones AM, Whiteford JL, Altman C. *Drug tolerability after switching to quetiapine in schizophrenia*. 23th Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Montreal, 23–27 June 2002.
11. Hellewell JSE, Westhead EK. *Safety during long term exposure to quetiapine*. The APA Annual Meeting, New Orleans, 5–10 April 2001.
12. Arvantis LA, Miller B. *Multiple fixed doses of Seroquel in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo*. Biol. Psychiatry 1997; 42: 233–246.
13. Small JG, Hirsch SR, Arvantis L, Miller B, Link Ch. *Quetiapina in patients with schizophrenia. A high- and low -dose double-blind comparison with placebo*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54: 549–557.
14. Larmo I., Jones AM, Whiteford JL, Altman C. *Switching to quetiapine reduces EPS in patients with schizophrenia*. 54<sup>th</sup> Congress of the Institute on on Psychiatric Services, Chicago, 9–13

October 2002.

15. Hellewell JSE. *Tolerability and patient satisfaction as determinants of treatment choice in schizophrenia: a multi-national survey of the attitudes and perceptions of psychiatrists towards novel and conventional antipsychotics*. 13<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress, Munich, 9–13 September 2000.
16. Glazer WM, Morgenstern H, Pultz JA, Yeung PP, Rak IW. *Incidence of persistent tardive dyskinesia may be lower with quetiapine treatment than previously reported with typical antipsychotics in patients with psychoses*. Astra Zeneca Global Summit Meeting, Marbella, 7–9 April, 2003.

*Autorzy dziękują wszystkim lekarzom biorącym udział w badaniu oraz firmie Astra Zeneca za przyznanie grantu naukowego, który umożliwił finansowanie badania.*

Otrzymano: 4.02.2003

Zrecenzowano: 20.01.2004

Przyjęto do druku: 13.10.2004

Adres: Jan Aleksander Beszlej  
Katedra i Klinika Psychiatrii  
Akademia Medyczna  
50-229 Wrocław, ul. Kraszewskiego

