

ЕФЕКТИВНІСТЬ КВЕТІАПІНУ у лікуванні пацієнтів із шизофренією

Шизофренія – психічний розлад з високим рівнем втрати працездатності та інвалідизації, лікування якого пов'язане із частим персистуванням симптомів і значними економічними витратами.

Поширеність шизофренії складає 0,4-1% протягом життя (Bhurga, 2005; Saha et al., 2005; APA 1996). Згідно зі звітом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), шизофренія знаходиться на восьмому місці серед причин втрати працездатності у віковій групі 15-44 роки. Додатково до прямих фінансових витрат (втрати працездатності, витрати на лікування) шизофренія є важким тягарем для осіб, які доглядають за хворими (ВНО, 2001).

З огляду на актуальність проблеми, у науковому світі постійно ведуться пошуки ефективної терапії цього розладу. На сьогодні тільки невелика частина пацієнтів досягає повної ремісії (Rossler et al., 2005). Під час вибору лікування дуже важливим є комплексний підхід, де поряд з використанням стандартних фармакологічних засобів, активно застосовується психотерапія, психоосвіта, навчання навичкам соціального функціонування пацієнтів, виявлення ознак загострення та догляду за хворим родичів і близьких людей.

Для лікування шизофренії використовують типові та атипові антипсихотики (АП), основним механізмом дії яких є блокада дофамінергічних рецепторів. Однак, крім впливу на дофамінергічну нейротрансмісію, типові нейролептики діють також і на інші нейротрансмітерні системи, зокрема холінергічну, адренергічну, гістамінергічну і серотонінергічну. Вплив на вказані системи асоційований з розвитком відповідних побічних реакцій. До антихолінергічних побічних явищ належать: сухість у роті, порушення зору, закреп; норадренергічних: ортостатична гіпотензія, сексуальні дисфункції, закладеність носа; до гістамінергічних: седативний ефект.

Незважаючи на велику ефективність типових нейролептиків у порівнянні з плацебо, для багатьох пацієнтів досягти клінічного ефекту не вдається. Крім цього, під час використання типових нейролептиків можливе погіршення негативної симптоматики, а також симптомів депресії. Застосування вказаних препаратів пов'язане з негативним впливом на когнітивне функціонування, а в деяких може навіть посилити когнітивний дефіцит.

Найбільш поширеними побічними реакціями з боку центральної нервової системи (ЦНС) для вказаної групи препаратів є гостра дистонія, паркінсонізм та акатизія. Для мінімізації їх прояву часто

доводиться призначати антихолінергічні засоби, знижувати дозу препарату або замінювати на атипові антипсихотики.

В останнє десятиліття в клінічну практику активно впроваджуються нові антипсихотичні лікарські засоби. Йдеться про атипові антипсихотики. Представники вказаної групи так само, як і нетипові нейролептики, ефективно усувають маячні розлади, галюцинації, дезорганізацію мислення та інші клінічні прояви психозів. Однак у порівнянні з попередніми поколіннями препаратів, атипові антипсихотики меншою мірою здатні викликати екстрапірамідні симптоми і мають більшу клінічну ефективність. Хоча традиційні нейролептики ефективні щодо ажитації, впливу на позитивні симптоми, вони не виявляють потрібної дії щодо когнітивних розладів та негативних симптомів при шизофренії (Авруцький, Недува 1988; Гурович та співавт., 2004). Атипові антипсихотики, навпаки, мають досить широкий спектр ефективності, оскільки впливають як на позитивні, так і на негативні симптоми, а також когнітивні розлади. Зважаючи на високу ефективність атипових нейролептиків, вони швидко набули поширення як серед лікарів, так і серед пацієнтів.

Клінічні особливості атипових антипсихотиків

В основі клінічних особливостей атипових антипсихотиків лежать відмінності у зв'язуванні діючої речовини з дофаміновими і серотоніновими рецепторами. Блокада дофамінових рецепторів є необхідним елементом для антипсихотичної дії препарату. Однак афінність окремих нейролептиків до цих рецепторів значно різниться (таблиця). Слід зазначити, що афінність визначається не тільки зв'язуванням речовини з рецептором, а й дисоціацією від цих рецепторів. Атипові антипсихотики у порівнянні з традиційними мають більш низький рівень зв'язування з рецептором і швидшу дисоціацію.

Кветіапін

Атиповий нейролептик кветіапін за хімічною будовою належить до групи дібензодіазепінів. Він має більш виражене споріднення до 5-HT_{2A}-рецепторів, ніж до рецепторів дофаміну D₁ і D₂ головного мозку, що є основною ознакою «атиповості» антипсихотика. Слабка спорідненість з D₂-дофамінергічними рецепторами дозволяє говорити про низький ризик екстрапірамідних ефектів і відсутність гіперпролактинемії. Водночас середньо виражений тропізм до серотонінергічних рецепторів, особливо типу 5-HT_{2A}, забезпечує

Таблиця. Порівняльна характеристика афінності атипичних антипсихотичних препаратів до D_{1,2,3}, α₁, H₁, mACh- та 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT_{1A}-рецепторів

Препарат	D ₁	D ₂	D ₃	5-HT _{2a} (1)	5-HT _{2c}	5-HT _{1a}	α ₁	mACh	H ₁
Клозапін	++	+	+	+++	++	+	+++	++	+++
Рисперидон	+	+++	+++	++++	+++	+	+++	-	++
Оланзапін	++	++	+	+++	+++	-	++	+	+++
Кветіапін	+	+	+	+	-	+	++	-	+++
Арипіпразол	+	+++ (1)	+++ (1)	+++	++ (1)	+++	++	-	++
Амісульприд	-	+++	+++	-	-	-	-	-	-

Примітки: «1» – частковий агонізм; «-» – несуттєва афінність; «+» – низька афінність; «++» – помірна; «+++» – висока; «++++» – дуже висока.

Адаптовано згідно з Canas, 2005; Casey, Zorn, 2001; Schoemaker et al., 1997.

зниження явищ гіпофронтальності, що обумовлює антинегативний ефект кветіапіну. Препарат також має високу спорідненість до гістамінових та α₁-адренорецепторів і менш виражену до α₂-адренорецепторів, що забезпечує наявність неспецифічного седативного ефекту кветіапіну та здатність викликати гіпотензію. Блокада H₁-гістамінових рецепторів вказує на неспецифічний седативний ефект препарату й обумовлює можливість аліментарного збільшення маси тіла. Кветіапін не володіє спорідненістю до M-холінорецепторів і бензодіазепінових рецепторів, що дає можливість застосовувати його для лікування психозів у осіб похилого та старечого віку (Мосолов та співав., 2002).

На фармацевтичному ринку кветіапін представлений у двох формах: негайного вивільнення (IR) і тривалого вивільнення (XR). Кветіапін XR і IR мають еквівалентну біодоступність, однак час настання піку їх концентрації в плазмі крові різний – через 5 і 2 години відповідно (DeVane et al., 2001; Nemeroff et al., 2002). Високий рівень концентрації зберігається довше у XR форми, що дозволяє приймати препарат один раз на добу і сприяє швидкій його титрації при шизофренії та манії, на відміну від кветіапіну IR (Figuroa et al., 2009). При призначенні препарату в рекомендованих терапевтичних дозах обидві форми мають лінійний фармакокінетичний профіль, а час напіввиведення становить близько 7 годин. Метаболізм кветіапіну опосередкований ізоферментами системи цитохрому P450 (CYP), ключовим з яких є CYP3A4. Одночасне призначення кветіапіну з препаратами, що впливають на CYP3A4, може призвести до їх взаємодії. Так, засоби, що інгібують CYP3A4 – кетоконазол, ітраконазол, індинавір, ритонавір, нефазодон – підвищують концентрацію кветіапіну в крові; а препарати, що індують CYP3A4 – карбамазепін, фентіон, рифампіцин – знижують. Було встановлено, що куріння не впливає на рівень кветіапіну, оскільки нікотин переважно діє на CYP1A4.

Згідно з даними досліджень, кветіапін ефективний у лікуванні як позитивних, так і негативних симптомів шизофренії. Крім того, він редукує коморбідну афективну симптоматику, зокрема прояви депресії у пацієнтів із шизофренією, а також покращує когнітивне функціонування пацієнта.

У роботі K.P. Good et al., присвяченій оцінці когнітивного функціонування у пацієнтів з першим психотичним епізодом, що отримували кветіапін, прослідковувалась значна позитивна динаміка показників протягом 2-річного катamnезу. Також, вчені відмітили істотне поліпшення уваги, вербальної продуктивності і виконавчих функцій в період з 6 по 12 місяць лікування (покращення показників уваги було помітне вже після 3-го місяця). Автори прийшли до висновку, що когнітивні функції пацієнтів на початкових етапах захворювання асоційовані із виразною позитивною динамікою вже протягом першого року лікування кветіапінном. До того ж дослідники відмітили комплексний вплив кветіапіну: поліпшення пам'яті, уваги, мовної, моторної та виконавчої функцій.

Ефективність кветіапіну XR як під час гострої фази, так і в якості підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із шизофренією підтверджена численними клінічними дослідженнями. Більшість випробувань з дизайну були подвійними сліпими рандомізованими і контрольованими плацебо (Peuskens et al., 2007; Moller et al., 2008; Kahn et al., 2007; Lindenmayer et al., 2008). Так, Kahn et al. (2007) порівняли ефективність кветіапіну XR у встановлених дозуваннях (400 мг, 600 мг, 800 мг на добу в один прийом ввечері) з ефективністю кветіапіну короткого дії (кветіапін IR; 200 мг 2 рази на добу) і плацебо. Цільові дози кветіапіну XR були досягнуті дуже швидко (400 і 600 мг – на 2-й, 800 мг – на 3-й день лікування). Через 6 тижнів кветіапін XR в кожній із доз та кветіапін IR продемонстрували ефективність у порівнянні з плацебо у вигляді редукції симптомів шизофренії як за результатами шкали оцінки позитивних і негативних симптомів (PANSS), так і за критеріями терапевтичної відповіді (зниження результатів за шкалою PANSS ≥ 30% в порівнянні з початковим рівнем або частка пацієнтів, які досягли ≤ 3 балів за шкалою загального клінічного враження [CGI] до кінця дослідження).

Ganesan et al. (2008) у 12-тижневому мультицентровому неконтрольованому плацебо випробуванні вивчали переносимість та ефективність кветіапіну XR у пацієнтів із шизофренією, які раніше при прийомі інших атипичних нейролептиків не отримали

значного поліпшення клінічного стану. У 62,8% із 292 пацієнтів, які завершили дослідження, зміна препарату виявилася ефективною та асоціювалася із статистично достовірним зниженням ступеня тяжкості захворювання (за шкалами PANSS і CGI) і зменшенням тяжкості екстрапірамідних симптомів за результатами шкали Сімсона-Ангуса (SAS), шкали акатизії Барнса (BARS).

Reuskens et al. (2007) досліджували довгострокову ефективність кветіапіну XR у дозах 400 або 800 мг/добу у хворих на шизофренію у стабільній фазі. Пацієнти випадковим чином були розділені на 2 групи, одна з яких отримувала кветіапін XR, а інша – плацебо. Через 16 тижнів спостереження було встановлено, що кветіапін XR значно подовжував середній час настання рецидиву. Також відсоток рецидивів у хворих, які приймали кветіапін XR, був значно нижчим, ніж у пацієнтів, що приймали плацебо.

Розлади настрою у пацієнтів із шизофренією можуть бути асоційовані з негативним результатом лікування, підвищеним ризиком рецидиву, а також високим рівнем самогубств (Meltzer et al., 1998). За статистичними даними, поширеність симптомів депресії при шизофренії складає від 25% до 60% (Martin et al., 1985; Johnson, 1988; Hirsch et al., 1989; Nargrow et al., 1994). У деяких дослідженнях було встановлено позитивний вплив атипичних антипсихотиків на симптоми депресії у пацієнтів із шизофренією (Muller-Siecheneder et al., 1998; Tollefson et al., 1998; Keck et al., 2000). Стосовно кветіапіну, відповідно до даних Arvanitis et al. (1997), цей препарат ефективніше впливав на зниження проявів депресивної симптоматики, ніж плацебо. Крім того, наявні факти, що підтверджують ефективність кветіапіну в лікуванні тривожних і депресивних симптомів при шизофренії за умови його тривалого застосування (Kasper, 2004).

Кветіапін може призначатися в якості снодійного препарату, оскільки вже в дозі 25 мг здатен викликати гіпнотичний ефект. Така дія препарату при використанні у низьких дозах пов'язане з тим, що кветіапін є потужним H_1 -антагоністом. Крім того, як було зазначено вище, проміжні дози кветіапіну продемонстрували високу ефективність в терапії як біполярної, так і уніполярної депресії, що потенційно пов'язане з фармакологічними властивостями активного метаболіту препарату, який блокує NE-транспорт, а також $5-HT_{2C}$ -рецептори.

Переносимість та безпека

У виборі антипсихотика для пацієнта важливу роль відіграє профіль його безпеки, особливо з огляду на той факт, що в більшості випадків психічних розладів його необхідно приймати тривалий час. Кветіапін не викликає екстрапірамідних порушень, тому препарат можна призначати навіть при психозах у пацієнтів із хворобою Паркінсона та іншими екстрапірамідними захворюваннями. Рівень пролактину на тлі прийому кветіапіну XR можна порівняти з таким при прийомі плацебо. Кветіапін займає проміжне місце серед антипсихотичних препаратів, що викликають збільшення маси тіла і дисліпідемію. Варто зазначити, що кветіапін може провокувати сонливість, тому краще приймати його на ніч. У деяких випадках він може спричинити легку ортостатичну гіпотензію, що важливо враховувати при призначенні препарату людям літнього віку, але часто цей негативний ефект нівелюється титрацією дози. Подовження інтервалу QT на тлі прийому кветіапіну XR статистично не значиме, що дозволяє застосовувати препарат пацієнтам із патологією серця.

У метааналізі трьох рандомізованих контрольованих досліджень з безпеки кветіапіну під час лікування гострої фази шизофренії загальна частота побічних ефектів для кветіапіну XR склала 69,5%, для кветіапіну IR – 72,5%, а для плацебо – 61,4% (Meulien et al., 2010). Більшість побічних ефектів були легкими або помірними: седация, сухість у роті, сонливість, головний біль. Збільшення маси тіла (понад 7%) спостерігалось у 13,7% пацієнтів у групі прийому кветіапіну XR; 19,5% – у групі прийому кветіапіну IR; 6,7% – у групі плацебо. У середньому маса тіла змінилася на +1,63 кг, +2,19 кг і +0,26 кг у групах прийому кветіапіну XR, кветіапіну IR та плацебо відповідно. Швидке підвищення дози препарату не була асоційоване з кількістю побічних ефектів, а одноразовий прийом сприяв поліпшенню комплаєнсу.

Висновки

Отже, кветіапін може бути ефективним у лікуванні шизофренії як гострої фази, так і для попередження рецидиву захворювання. Основними критеріями вибору тієї чи іншої форми випуску кветіапіну мають залишатися індивідуальні переваги пацієнта, а також знання та досвід лікаря.

Підготувала *Ірина Сидоренко*

