

ЗАСТОСУВАННЯ КВЕТІАПІНУ в комбінації з антидепресантами для лікування пацієнтів з депресією

Великий депресивний розлад – це виснажлива хвороба, яка може вражати людей різного віку, раси й соціального статусу та асоційована з високим рівнем інвалідизації. На жаль, досить часто при антидепресивній терапії не вдається досягти повної та стійкої ремісії. Враховуючи хронічний та рецидивуючий перебіг захворювання, лікування такої резистентної депресії накладає значний економічний тягар на систему охорони здоров'я населення. Таким хворим доцільно рекомендувати заміну антидепресанта чи комбінацію із препаратом іншої групи. Досить ефективним у таких випадках є підсилення терапії препаратом із групи антипсихотиків. Ella J. Daly, Madhukar H. Trivedi в статті «A review of quetiapine in combination with antidepressant therapy in patients with depression», опублікованій в журналі *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (2007: 3(6) 855-867), представили огляд літератури щодо ролі атипичних антипсихотиків, зокрема кветіапіну, в лікуванні великого депресивного розладу.

Лікування психічних розладів досить складний та довготривалий процес. Зазвичай для медикаментозної терапії застосовують атипичні антипсихотики. За даними ретроспективних аналізів, вони мають високі показники ефективності в лікуванні симптомів депресії при шизофренії, біполярному афективному розладі (БАР), посттравматичному стресовому й тривожних розладах (Tollefson et al., 1998; Vieta et al., 2001; Nemeroff et al., 2002). До того ж, у деяких настановах атипичні антипсихотики в комбінації з антидепресантами рекомендовані як препарати першої лінії в лікуванні психотичної депресії (Kennedy et al., 2001). Нині є достатня кількість накопичених даних щодо ефективності антипсихотиків другого покоління в лікуванні резистентної депресії (Hirschfeld et al., 2002; Nemeroff, 2005; Parakostas et al., 2007).

Фармакологічні властивості кветіапіну

У 1997 р. Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) схвалило кветіапін як препарат з доведеною ефективністю у лікуванні шизофренії (Cheer et al., 2004).

Кветіапін відноситься до групи дібензотіазепіна (Nemeroff et al., 2002). Його основна фармакотерапевтична дія полягає у взаємодії з великою кількістю нейротрансмітерних рецепторів. Препарат має високу спорідненість до серотонінових (5HT₂) та дофамінових D₁- та D₂-рецепторів; має високу спорідненість з гістамінергічними та адренергічними α₁-рецепторами і меншу спорідненість з адренергічними α₂-рецепторами

та серотоніновими 5HT_{1A}-рецепторами; не має суттєвої спорідненості з холінергічними мускариновими або бензодіазепіновими рецепторами, що призводить до низького рівня розвитку антихолінергічних побічних ефектів.

Фармакокінетика кветіапіну має лінійний характер. Після прийому відповідної дози препарат швидко абсорбується, а максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1-2 години (DeVane et al., 2001). Близько 83% кветіапіну зв'язується з білками плазми крові. Препарат активно метаболізується в печінці за допомогою основного ферменту CYP3A4.

Кветіапін у лікуванні симптомів депресії при шизофренії

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 показниками, поширеність симптомів депресії при шизофренії складає від 25% до 60% (Martin et al., 1985; Johnson, 1988; Hirsch et al., 1989; Harrow et al., 1994). Позитивний вплив атипичних антипсихотиків на симптоми депресії у пацієнтів із шизофренією було встановлено у деяких проведених дослідженнях (Muller-Siecheneder et al., 1998; Tollefson et al., 1998; Keck et al., 2000). Стосовно кветіапіну, то відповідно до даних Argvanitis et al. (1997), цей препарат був більш ефективним у зниженні проявів депресивної симптоматики, ніж плацебо. Крім того, наявні факти, що підтверджують ефективність кветіапіну

в лікування тривожних і депресивних симптомів при шизофренії за умови його тривалого застосування (Kasper, 2004).

Кветіапін у лікуванні біполярної депресії

Біполярна депресія є надзвичайно виснажливою фазою БАП, що характеризується частими рецидивами. За свідченнями Grunze (2005) лікування біполярної депресії антидепресантами може бути пов'язано з можливим ризиком інверсії фази (Деякі вчені рекомендують починати медикаментозну терапію при гострому епізоді біполярної депресії I типу із препаратів солей літію та ламотриджина (Hirschfeld et al., 2002; Goodwin, Consensus Group of the British Association of Psychopharmacology, 2003), однак, слід зауважити, що рівень зниження симптомів рідко перевищує 50%. Відомо, що атипичні антипсихотики при додаванні у схему лікування хворих на біполярну депресію покращують результати терапії (Tohen et al., 2003; Calabrese et al., 2005). У низі контрольованих плацебо і відкритих клінічних випробувань була продемонстрована ефективність кветіапіну при пероральному прийомі в лікуванні біполярної депресії (Calabrese et al., 2005; Thase et al., 2006), (Sajatovic et al., 2001; Milev et al., 2006).

Якщо розглядати потенційний механізм дії при біполярній депресії, дослідження на тваринах показали, що атипичні антипсихотики, такі як кветіапін, мають властивість блокувати 5-HT_{2A}-рецептори, знижувати їх кількість в головному мозку (Tarazi et al., 2002). Припускають, що саме здатність знижувати кількість 5-HT_{2A}-рецепторів наближає кветіапін за дією до антидепресантів (Yatham et al., 2005). Крім того, цей препарат, порівняно з одноmodalними антидепресантами, зменшує дофамінову передачу в мезолімбічних шляхах, що може запобігти появі симптомів гіпоманії (Yatham et al., 2005).

Кветіапін як додаткова терапія при великому депресивному розладі

Зважаючи на те, що 60-70% усіх пацієнтів з великим депресивним розладом відповідають критеріям резистентної депресії, це спонукає до систематичного пошуку нових підходів у лікуванні депресії (Insel, 2006; Rubinow, 2006). З'являється все більше доказів того, що терапія антидепресантами може бути доповнена атипичними антипсихотиками (Hirschfeld et al., 2002; Nemeroff, 2005; Papakostas et al., 2007).

У даному огляді, присвяченому потенційній ролі атипичних антипсихотиків у лікуванні великого депресивного розладу, описані результати опублікованих рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ), відкритих досліджень і серій випадків.

На сьогодні доступні дані опублікованих РКВ, в яких оцінювалася ефективність кветіапіну при резистентній депресії (Yargic et al., 2004; Hussain et al., 2005), а також результати декількох інших досліджень, представлених на конференціях (Mattingly et al., 2006; McIntyre et al., 2006). У 8-тижневому проспективному сліпому дослідженні Yargic et al. (2004)

порівнювали ефективність комбінації пароксетину та кветіапіну (n = 58) із монотерапією пароксетином (n = 54) у пацієнтів з великим депресивним розладом (Yargic et al., 2004). Кветіапін застосовувався в дозі 200 мг/добу, а пароксетин – 60 мг/добу. Протягом усього періоду дослідження зменшення кількості балів за шкалою депресії Гамільтона (HAM-D) було значно помітнішим у групі комбінованої терапії (p = 0,008). Крім того, у пацієнтів, які приймали кветіапін, спостерігалось більш виражене зменшення симптомів супутньої тривоги за шкалою тривоги Гамільтона (HAM-A) на 2, 4, 6-у тижні дослідження (p = 0,008). Вчені Hussain et al. (2005) провели рандомізоване подвійне сліпе дослідження (n = 72), в якому порівнювалася монотерапія антидепресантом з комбінованою терапією антидепресантом та кветіапіном для досягнення і підтримання ремісії. Пацієнти з діагнозом великого депресивного розладу були випадковим чином розподілені на чотири групи лікування: монотерапія пароксетином, монотерапія венлафаксином, а також комбінації одного або іншого препарату з кветіапіном. Оцінювання проводилося за шкалою HAM-D-17 на початку дослідження, на 1, 3, 6 і 12-му тижнях, а потім кожні 6 місяців протягом 3 років. Значне поліпшення симптоматики та розвиток ремісії частіше виникали у групі прийому пароксетину та кветіапіну.

Doree et al. (2007) у 8-тижневому відкритому дослідженні порівняли ефективність кветіапіну й літію у вигляді доповнення до антидепресантів (n = 20) у пацієнтів, яким було встановлено діагноз великого депресивного розладу. Перед введенням в схему лікування додаткового препарату після 4 тижнів прийому максимальної дози антидепресанту кількість балів за шкалою HAM-D становила понад 20 балів. Початкова доза літію складала 600 мг/добу і корегувалася з часом для досягнення цільової концентрації літію в крові 0,8-1,2 ммоль/л. Дозу кветіапіну підвищували з 400 мг/добу протягом першого тижня до максимальної – 800 мг/добу, за необхідності. Критеріями оцінки було визначено зниження балів за шкалою HAM-D і шкалою депресії Монтгомері – Асберга (MADRS) від вихідного рівня до 8-го тижня лікування. Показники депресії за шкалою HAM-D істотно знизилися в обох групах, при цьому пацієнти в групі прийому кветіапіну показали кращі результати вже на другому тижні лікування і в наступні дні (p = 0,05). Поліпшення за шкалою MADRS також спостерігалось в обох групах, але перевага кветіапіну стала помітною, починаючи з четвертого тижня (p = 0,05). Кількість пацієнтів, які відповідали на лікування за шкалою HAM-D складала 80% у групі прийому кветіапіну й 50% – у групі прийому літію, а відсоток ремісії – 80% і 40%, відповідно. Схожі результати були отримані за шкалою MADRS (відповідь на терапію – 80% і 50%, а кількість ремісій – 80% і 30%).

В іншому невеликому (n = 18) 20-тижневому відкритому дослідженні кветіапін оцінювався в якості додаткової терапії при стійкій депресії (Sagud et al., 2006). Середня доза кветіапіну складала 515 ± 109 мг/добу. Вже на другому тижні лікування підвищилися бали

за підшкалами безсоння HAM-D, а після чотирьох тижнів лікування у пацієнтів спостерігалось зниження загальної кількості балів за шкалою HAM-D і підшкалою тривоги HAM-A (Sagud et al., 2006).

У більш ранньому відкритому пілотному дослідженні порівнювалася ефективність кветіапіну ($n = 13$) і галоперидолу ($n = 13$) в якості додаткової терапії у пацієнтів з тяжкою неспсихотичною депресією, що протягом 4 тижнів не відповідали на лікування циталопрамом (Vavrusova, 2002). Кветіапін, призначений у дозі 200 мг/добу істотно зменшував симптоми депресії, частоту суїцидальних думок і рівень ретардації, а також прояви тривожності і безсоння порівняно з галоперидолом.

В іншому відкритому 4-тижневому дослідженні крім клінічних показників оцінювалися якість сну (за допомогою Пітсбурзького індексу якості сну) та денна рухова активність (за даними актиграфії) у пацієнтів зі стійкою депресією ($n = 21$) або біполярної депресією ($n = 6$), які отримували антидепресант (венлафаксин, есциталопрам) і кветіапін із гнучким режимом дозування (Baune et al., 2007). Добові дози кветіапіну коливалися від 300 до 800 мг. Середня кількість балів за шкалою HAM-D-21 знизилася з 20,2 до 9,4 після курсу лікування і до 4,9 – під час виписки ($p = 0,001$).

Devarajan et al. (2006) отримали підтвердження з ефективності кветіапіну в якості додаткової терапії при резистентній депресії з опису послідовної серії випадків. Автори продемонстрували дані шести пацієнтів з резистентною депресією без психотичних симптомів, які приймали комбінацію сертраліну й кветіапіну. Всім пацієнтам кветіапін був доданий у схему лікування через 6 або 8 тижнів за відсутності відповіді на монотерапію сертраліном. Результати дослідження свідчать, що прийом сертраліну лише незначно зменшив загальну кількість балів за шкалою HAM-D. Однак додавання кветіапіну поліпшило результати на 5-6-у тижні (Devarajan et al., 2006). Автори припускають, що можливою причиною ефективності комбінації селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) і кветіапіну може бути вплив на різні нейротрансмітери / рецептори, а також окремі нейроанатомічні області, що відповідають за зміну настрою. Вчені припускають, що поліпшення якості сну у пацієнтів, що приймають кветіапін, може бути пов'язано з покращенням їх загального самопочуття (Devarajan et al., 2006).

Застосування кветіапіну для лікування симптомів тривоги, пов'язаних із великим депресивним розладом

В одному відкритому 4-тижневому дослідженні оцінювалися ансіолітичні й антидепресивні властивості кветіапіну, а також його вплив на якість сну та профіль безпеки у пацієнтів з великим депресивним розладом, що приймають стабільні дози СІЗЗС та мають постійні симптоми тривоги (Targum et al., 2005). Перед включенням у дослідження пацієнти приймали СІЗЗС або інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) щонайменше шість тижнів,

а також мали не менше 20 балів за шкалою HAM-A і 17 – за шкалою HAM-D на початку лікування. Вони усі дійшли до кінця дослідження. Середня доза кветіапіну складала $105 \pm 65,6$ мг/добу. Результати в кінцевій точці дослідження показали істотне поліпшення за шкалами HAM-A (з $25,6 \pm 5,5$ до $9,2 \pm 5,5$ бала; $p = 0,001$) і HAM-D (з $15 \pm 1,8$ до $7,2 \pm 5,0$ бала; $p = 0,001$).

Adson et al. (2004) провели 9-тижневе відкрите дослідження з гнучким режимом дозування, в якому взяли участь 11 пацієнтів, у яких тривожна симптоматика доповнювала депресивний або тривожний розлад. Кветіапін додавали у схему лікування до СІЗЗС. Шість із 11 пацієнтів мали діагноз великого депресивного розладу з супутнім тривожним розладом. У дослідження були включені тільки пацієнти, які отримували адекватну дозу антидепресанту не менше 6 тижнів. Доза кветіапіну поступово підвищувалася зі 100 мг протягом перших трьох тижнів до максимальної добової 300 мг. Клінічно значуще поліпшення за шкалами HAM-D, HAM-A та індексом тривожності (SAI) спостерігалось вже на першому тижні лікування зі стійким зниженням симптомів протягом усього періоду дослідження. Кількість балів за шкалою HAM-D зменшилася із 20,27 до 5,64 на останньому візиті, а HAM-A – з 24,45 до 5,82 у кінці дослідження (Adson et al., 2004).

Відомі опубліковані серії випадків застосування кветіапіну як монотерапії при великому депресивному розладі та супутньому тривожному розладі. Одне дослідження проводилося за участю 36 пацієнтів із генералізованим тривожним розладом ($n = 22$) і супутнім йому панічним розладом ($n = 14$), при цьому 27 пацієнтів страждали супутнім великим депресивним розладом (Galynker et al., 2005). Пацієнти були розділені на дві групи: одна приймала рисперидон, доза якого була поступово підвищена з 0,125 до максимальної 0,5 мг/добу, інша – кветіапін, початкова доза якого становила 25 мг/добу і поступово підвищувалася до максимальної 300 мг/добу. До початку лікування середня кількість балів за шкалою HAM-D складала $24,95 \pm 10,01$ у групі прийому кветіапіну та $20,31 \pm 7,79$ у групі прийому рисперидону. Після лікування середня кількість балів за шкалою HAM-D складала $6,37 \pm 4,96$ ($p = 0,001$) і $12,15 \pm 5,44$ ($p = 0,001$) для рисперидону та кветіапіну відповідно. Середня кількість балів за шкалою HAM-A змінилася з $21,42 \pm 5,53$ до $5,68 \pm 5,03$ у групі прийому рисперидону та з $24,92 \pm 6$, до 45 до $7,46 \pm 5,71$ у групі прийому кветіапіну. Зокрема 10 із 13 хворих, які приймали кветіапін (77%), продемонстрували поліпшення мінімум на 50% за шкалою HAM-A та 4 (31%) – за шкалою HAM-D (Galynker et al., 2005).

Безпека та переносимість кветіапіну

Усі функціональні дослідження кветіапіну *in vivo* показали, що він переважно впливає на лімбічні, а не стріарні D2-рецептори (Nemeroff et al., 2002). Оскільки екстрапірамідні побічні ефекти пов'язані зі стріарними D2-рецепторами, цим можна пояснити

незначні прояви екстрапірамідних побічних ефектів при прийомі кветіапіну. Крім того, на відміну від оланзапіну і рисперидону, кветіапін не впливає на дофамінові рецептори в базальних гангліях, що показано в *in vitro* дослідженнях, що також обумовлює невисокий рівень екстрапірамідних побічних ефектів при прийомі кветіапіну (Targazi et al., 2001). Ще однією можливою причиною може бути порівняно невисоку спорідненість кветіапіну до вказаних рецепторів і швидка втрата зв'язку з ними (Seeman et al., 1998).

Більшість наявних даних із безпеки та переносимості кветіапіну отримані з досліджень щодо його застосування у хворих на шизофренію. Доступні дані щодо переносимості кветіапіну пацієнтами з біполярним розладом із досліджень BOLDER I та II (Calabrese et al., 2005; Thase et al., 2006), при цьому є свідчення, що кветіапін у цілому добре переноситься пацієнтами із вказаним розладом (Keating et al., 2007). Під час двох досліджень екстрапірамідні побічні ефекти виникали у 6,7% і 12,3% пацієнтів, що приймали 300 мг/добу кветіапіну, при цьому 8,9% і 10,1% – приймали препарат у дозі 600 мг/добу, 2,2% і 6,6% – приймали плацебо (Calabrese et al., 2005; Thase et al., 2006). Не було виявлено суттєвої різниці між групами лікування за життєво важливими показниками, даними лабораторних досліджень та електрокардіографії, а також у появі симптомів манії під час лікування між групами кветіапіну та плацебо.

Іншим важливим фактором оцінки переносимості кветіапіну у пацієнтів з великим депресивним розладом є збільшення маси тіла. У своєму огляді Gentile (2006) оцінив ризик збільшення маси тіла, пов'язаного з тривалим прийомом атипичних антипсихотиків. Попередні дослідження показали, що ризик підвищення маси тіла при прийомі кветіапіну не є дозозалежним. Наразі немає однозначних доказів того, чи викликає прийом кветіапіну клінічно значиме збільшення ваги тіла. Згідно з висновками автора, усі атипичні антипсихотики у короткострокових дослідженнях із різних причин викликали збільшення ваги.

У дослідженнях BOLDER I та II прийом кветіапіну в дозі 300 мг/добу асоціювався зі збільшенням маси тіла 1,0-1,4 кг, а 600 мг/добу – 1,3-1,6 кг порівняно

з 0,2 і 0,3 у групах плацебо (Calabrese et al., 2005; Thase et al., 2006). На сьогодні недостатньо даних про пацієнтів з великим депресивним розладом, однак вищеписані дослідження показали, що середнє збільшення ваги тіла у пацієнтів із великим депресивним розладом склало +2,1 кг, при цьому середня вага учасників на початку дослідження з 72,72 (\pm 16,34) кг змінилася до 74,79 (\pm 18,69) кг на четвертому візиті (Konstantinidis et al., 2007).

Обговорення

Лікування резистентного великого депресивного розладу є актуальною проблемою в клінічній практиці. Результати досліджень свідчать, що атипичні антипсихотичні препарати можуть мати місце в лікуванні резистентного великого депресивного розладу (Hirschfeld et al., 2002).

Враховуючи те, що атипичні антипсихотики досить рідко викликали екстрапірамідні побічні ефекти чи гіперпролактинемії, кветіапін може бути потенційним препаратом для лікування широкого діапазону психічних розладів (Adityanjee et al., 2002). Зокрема, кветіапін може бути використаний як додатковий препарат для лікування резистентного великого депресивного розладу чи біполярної депресії. Попри те, що точний механізм дії невідомий, можна припустити, що в процесі задіяні ефекти 5-HT_{2A}-антагоністів, які можуть підсилювати дію серотоніну, а, отже, посилювати терапевтичний ефект СИЗС. Крім того, дослідження на тваринах показали, що поєднання СИЗС та атипичних нейролептиків має синергетичний ефект на вивільнення дофаміну та норадреналіну (Targazi et al., 2002).

Проаналізувавши доступні дані клінічних досліджень, автори прийшли до висновку, що кветіапін може бути використаний як допоміжний препарат у пацієнтів із резистентним великим депресивним розладом, особливо у хворих із залишковими симптомами тривоги й порушеннями сну.

Підготувала *Лариса Калашник*

і