

КВЕТИАПИН XR: НЕЙРОБИОЛОГИЯ и место в терапии психических расстройств

О.А. Левада, А.С. Троян,
ГЗ «Запорожская медицинская академия последиplomного образования
МЗ Украины», г. Запорожье

Действующая ныне классификация психотропных препаратов, созданная в 60-х годах XX ст., предполагает их подразделение на шесть основных групп: антипсихотики, антидепрессанты, стабилизаторы настроения, стимуляторы, анксиолитики и гипнотики. Однако, при дальнейшем изучении существующих и разработке новых лекарственных средств, область применения некоторых из них значительно расширилась и на сегодня уже не вписывается в рамки одной группы. При использовании данной классификации, часто возникает щепетильная ситуация, когда при тревожном расстройстве необходимо назначать антидепрессант, а при депрессии – антипсихотик или стабилизатор настроения.

Для разрешения указанного противоречия, на 27-м конгрессе Европейского колледжа нейропсихофармакологии (ЕСNP) была впервые представлена номенклатура психотропных препаратов, основанная на нейробиологических подходах, – Neuroscience based Nomenclature. Главным принципом, характеризующим действие препарата в этой классификации, является первичный фармакодинамический эффект психотропного средства, например, воздействие на ту или иную группу рецепторов нейротрансмиттерных систем мозга. В нее также включены дополнительные характеристики лекарственного вещества: 1) одобренные показания; 2) эффективность и побочные эффекты; 3) «практические примечания»; 4) нейробиология.

Одним из препаратов относящихся, согласно традиционной классификации, к антипсихотикам, но в то же время имеющих биологические механизмы воздействия на патогенез биполярного аффективного расстройства (БАР), депрессии и тревоги, является кветиапин. В настоящем обзоре литературы рассмотрены его основные фармакологические свойства, а также последние данные об эффективности и безопасности формы длительного высвобождения кветиапина для лечения различных групп психических расстройств.

Кветиапин впервые был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения острых эпизодов шизофрении в 1997 г. Убедительные результаты целого ряда слепых рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), доказавшие эффективность

кветиапина при БАР и большом депрессивном расстройстве (БДР), послужили основанием для расширения показаний к применению препарата. Учитывая некоторые фармакологические преимущества кветиапина, исследовалась возможность его использования у больных с расстройством дефицита внимания и гиперреактивностью [32], деменцией [6, 63, 74], делирием [22], инсомнией, обсессивно-компульсивным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством [1, 4], тревожными расстройствами [48, 50, 75], а также у лиц с пограничным расстройством личности [76].

Фармакодинамика кветиапина

Основные фармакодинамические эффекты кветиапина, а также его активного метаболита – норкветиапина, опосредованы их взаимодействиями с рядом рецепторов. Они проявляются комбинацией антагонизма к нескольким типам серотониновых (5-НТ), гистаминовых (H), дофаминовых (D) и адренергических (α) рецепторов. Кроме того, норкветиапин обладает высокой аффинностью к белку-транспортёру норадреналина, а также мускариновым (M) рецепторам [68].

Влияние на дофаминергическую систему

Кветиапин и норкветиапин являются дофаминергическими антагонистами. *In vivo* они проявляют низкую аффинность (K_i 100 нМ – 1 мкМ) как к семейству D_1 , так и D_2 -рецепторов [16, 24, 61, 72]. Антипсихотический и антиманиакальный эффекты препарата связаны с блокадой D_2 -рецепторов лимбической системы и базальных ганглиев.

Среди антипсихотических средств второго поколения кветиапин обладает самой высокой степенью диссоциации (KD) к D_2 -рецепторам (KD = 0,64 нМ) [61]. Быстрая KD позволяет избежать гиперсенситивности и увеличения количества D_2 -рецепторов в стриатуме (что характерно для классических антипсихотиков). Благодаря этому кветиапин не вызывает экстрапирамидных нарушений [26].

Влияние на серотинергическую систему

Кветиапин и норкветиапин являются антагонистами 5-НТ_{2A}-рецепторов. Аффинность кветиапина и норкветиапина к 5-НТ_{2A}-рецепторам варьирует от средней до высокой (K_i = 38 нМ и 2,93 нМ) [17].

Одним их важнейших следствий 5-HT_{2A}-блокады является повышение внеклеточной концентрации дофамина в мезокортикальном, мезолимбическом, nigrostriарном и тубероинфундибулярном трактах [51, 66]. С этим связан ряд важных клинических эффектов препарата. Увеличение высвобождения дофамина в префронтальном и лимбическом регионах способствует снижению выраженности депрессивной, негативной и когнитивной симптоматики, а в области базальных ядер – редуцированию негативных моторных проявлений шизофрении и депрессии, а также снижает вероятность развития экстрапирамидных нарушений, связанных с блокадой D₂-рецепторов. Повышенный релиз дофамина в тубероинфундибулярном тракте снижает возможность развития гиперпролактинемии.

Норкветиапин также является антагонистом 5-HT_{2C}-рецепторов с высокой степенью аффинности (K_i = 18,5 нМ). Следствием данного антагонизма является увеличение дофамина и норадреналина преимущественно в префронтальной коре, что дополняет клинические эффекты блокады 5-HT_{2A}-рецепторов, описанные выше [17, 66].

Кветиапин и норкветиапин обладают частичным агонизмом к 5-HT_{1A}-рецепторам (K_i = 720 нМ и 191 нМ, соответственно) [16, 17]. Самая высокая плотность 5-HT_{1A}-рецепторов отмечается в дорсальном и медианном ядрах шва, гиппокампе, лобной и обонятельной коре, а также амигдале [3]. Пресинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы ядер шва контролируют высвобождение серотонина серотонинергическими нейронами, тогда как постсинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы лимбической и корковой области модулируют серотонинергическое функционирование [65]. Доказано, что кветиапин улучшает серотонинергическую трансмиссию, увеличивая плотность 5-HT_{1A}-рецепторов в префронтальной и обонятельной коре [73]. С этим связывают антидепрессивный и анксиолитический эффекты препарата [24]. Активируя постсинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы в гиппокампе, норкветиапин стимулирует регенерацию нейронов путём высвобождения ростовых факторов, например, мозгового нейротрофического фактора [14, 70]. Агонизм 5-HT_{1A}-рецепторов также связан с дозозависимым увеличением концентрации дофамина [23] и ацетилхолина в префронтальной коре. Последний играет существенную роль в механизмах синаптической пластичности, которая связана с процессами обучения и памяти [37, 57].

Норкветиапин также имеет высокую аффинность к 5-HT₇-рецепторам, что способствует антидепрессивному эффекту [19, 67]. Кветиапин не влияет на белок-переносчик серотонина [17].

Влияние на норадренергическую систему

Кветиапин обладает средней аффинностью к α₂-адренорецепторам (K_i = 617 нМ), норкветиапин – низкой (K_i = 1290 нМ). Являясь антагонистами α₂-адренорецепторов, они повышают норадренергическую и серотонинергическую трансмиссию посредством блокады α₂ ауто- и гетерорецепторов [17]. На моделях животных было показано, что введение

кветиапина повышает внеклеточную концентрацию норадреналина в префронтальной коре [45].

Исследования у депрессивных больных демонстрируют повышение плотности и функциональности как периферических, так и кортикальных α₂-адренорецепторов в сравнении со здоровыми людьми [15, 18, 47]. Электрическая активность норадренергических нейронов голубого пятна (locus coeruleus), вовлечённого в патофизиологию депрессии, а также концентрация норадреналина в местах их проекции возрастают на фоне введения препаратов, являющихся антагонистами α₂-адренорецепторов [54]. Одновременная блокада пресинаптических α₂-адренорецепторов и постсинаптических 5-HT_{2A}-рецепторов способствует увеличению концентрации норадреналина, дофамина и серотонина в синаптической щели [51].

Более того, норкветиапин является мощным ингибитором транспортера норадреналина (NET) – K_i = 12 нМ – 34,8 нМ [17, 24]. В префронтальной коре сосредоточена высокая плотность NET и низкая DAT (транспортер дофамина), поэтому именно NET влияет на содержание дофамина в этой области, захватывая его обратно в нейрон. Во время ингибирования NET в префронтальной коре, увеличивается синаптическая концентрация как норадреналина, так и дофамина [66].

Таким образом, блокируя NET и α₂-адренорецепторы, кветиапин и норкветиапин способствуют увеличению синаптической концентрации норадреналина, серотонина и дофамина. Клинически это проявляется антидепрессивным, анксиолитическим и антиастеническим эффектами, а также приводит к усилению психической энергии, улучшению подвижности мыслительных процессов.

Влияние на другие рецепторы

H₁-гистаминовые рецепторы и α₁-адренорецепторы также являются частью рецепторного профиля кветиапина. Седативный эффект препарата связан с аффинностью именно к этим двум рецепторам, а также к 5-HT_{2A} [68]. Блокада α₁-адренорецепторов вызывает возможное снижение артериального давления во время лечения кветиапином. В свою очередь, блокада H₁ и 5-HT_{2C}-рецепторов способствует увеличению веса [66].

Норкветиапин действует в качестве антагониста мускариновых рецепторов M₁, M₃ и M₅, что приводит к появлению таких нежелательных эффектов, как сухость во рту, недержание мочи, мириаза, повышение внутриглазного давления и гипотермия. Антагонизм к M₃-рецепторам может также приводить к гипергликемии и диабету [21].

Фармакокинетика

В настоящее время на фармацевтическом рынке кветиапин представлен в двух формах – немедленного высвобождения (IR) и длительного высвобождения (XR).

Кветиапин XR и IR обладают эквивалентной биодоступностью, однако время наступления пика

их концентрации в плазме крови разное – через 5 и 2 часа соответственно. Высокий уровень концентрации сохраняется дольше у XR формы, что позволяет принимать препарат один раз в сутки и способствует более быстрой титрации лекарства при шизофрении и мании, в отличие от кветиапина IR [13].

При назначении препарата в рекомендуемых терапевтических дозах обе формы имеют линейный фармакокинетический профиль, а время полувыведения составляет около 7 часов [10, 53].

Метаболизм кветиапина опосредован изоферментами системы цитохрома P450 (CYP), ключевым из которых является CYP3A4. Одновременное назначение кветиапина с препаратами, влияющими на CYP3A4, может привести к их взаимодействию. Так, препараты, ингибирующие CYP3A4 – кетоконазол, интраконазол, индинавир, ритонавир, нефазодон – повышают концентрацию кветиапина в крови; а препараты, индуцирующие CYP3A4 – карбамазепин, фентион, рифампицин – снижают [2]. Было установлено, что курение не влияет на уровень кветиапина, так как никотин преимущественно действует на CYP1A4.

Форма выпуска кветиапина XR основана на технологии гель-матрикса, использующей растворимый полимер, предназначенный контролировать высвобождение кветиапина fumarata из таблетки. Когда гипромеллоза начинает взаимодействовать с водой, полимер набухает и образует гелеобразный слой, из-за чего происходит постепенное высвобождение кветиапина из ядра таблетки. Поэтому, XR форма обладает сравнимой биодоступностью относительно кветиапина IR, а пик максимальной концентрации препарата в плазме наступает позже и сохраняется дольше. В результате этих свойств, кветиапин XR требует меньшей кратности приема для поддержания терапевтической концентрации в крови [13].

Эффективность кветиапина XR в лечении психических расстройств

Кветиапин XR при шизофрении

Эффективность кветиапина XR в лечении пациентов при обострении шизофрении, а также для ее поддерживающей терапии была доказана в ряде клинических испытаний (табл. 1).

Kahn et al. (2007) провели исследование, в ходе которого сравнивали эффективность кветиапина XR в одной из трёх дозировок (400, 600 или 800 мг/сут) с кветиапином IR (200 мг 2 р/сут) либо плацебо [25]. По окончании шести недель наблюдений было выявлено значительное уменьшение симптомов шизофрении по шкале оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS) во всех группах активного лечения. Основными побочными эффектами были головокружение и сонливость.

Результаты другого рандомизированного контролируемого плацебо испытания Lindenmayer et al. (2008), в котором пациенты с симптомами острой фазы шизофрении на протяжении 6 недель принимали кветиапин XR, кветиапин IR или плацебо, продемонстрировали, что к статистически значимому уменьшению

тяжести заболевания по шкале PANSS приводил приём лишь кветиапина XR в дозировке 600 мг/сут [38].

Эффективность кветиапина XR в предотвращении рецидива обострений шизофрении была оценена в исследовании Peuskens et al. (2007) [55]. Пациентов переводили на приём кветиапина XR для 16-недельной фазы стабилизации, после которой больных разделили на две группы: группа приема кветиапина XR (400-800 мг) и группа приема плацебо. Целью исследования было определить время наступления первого рецидива шизофрении после рандомизации и оценить риск рецидива в течении последующих шести месяцев. Установлено, что рецидивы в группе приема кветиапина XR наступали значительно позже в сравнении с плацебо (HR 0,16; $p = 0,001$). Риск наступления рецидива через шесть месяцев в группе приема кветиапина XR составил 14,3%, а в группе плацебо – 68,2%.

В ходе исследования Loebel et al. (2013) было обнаружено, что кветиапин XR (200-800 мг/сут) так же эффективно предотвращает рецидивы шизофрении, как и луразидон (40-160 мг/сут) [41].

Влияние кветиапина XR и рисперидона на самочувствие пациентов с шизофренией изучали Naber et al. (2013) [52]. Исследуемая группа принимала кветиапин XR (400-800 мг/сут), контрольная – рисперидон (2-6 мг/сут). Через 12 месяцев приёма препаратов улучшение показателя самочувствия по субъективной шкале оценки благополучия на фоне терапии (SWN-K) наблюдалось в обеих группах сравнения без достоверной разницы между ними.

В другом открытом РКИ Kasper et al. (2015) сравнивали эффективность кветиапина XR (400-800 мг/сут) и рисперидона (4-6 мг/сут) в отношении депрессивной симптоматики у пациентов с шизофренией [27]. Оценку результатов проводили через 12 недель лечения по шкале депрессии Калгари. Значительное уменьшение депрессивных симптомов было обнаружено в группе приема кветиапина XR в сравнении с группой приема рисперидона. Пролактинемия наблюдалась у 57,6% больных, получавших рисперидон, и 8,1% – кветиапин XR.

Harvey et al. (2013) провели сравнение влияния луразидона, кветиапина XR и плацебо на когнитивные функции пациентов с шизофренией [20]. Исследуемые принимали луразидон (80 мг/сут или 160 мг/сут), кветиапин XR (200-800 мг/сут) или плацебо. На 6-й неделе лечения статистически значимое улучшение когнитивных функций наступило лишь в группах, получавших активную терапию (кветиапин XR или луразидон).

Эффективность луразидона и кветиапина XR в отношении лечения пациентов, страдающих шизофренией с симптомами ажитации, изучалась в исследовании Loebel et al. (2013) [40]. Пациенты принимали луразидон (80 мг/сут или 160 мг/сут), кветиапин XR (600 мг/сут) или плацебо. В результате, значительное улучшение симптоматики по шкале PANSS-EC (определяющей уровень ажитации пациентов) было обнаружено только в группе приема кветиапина XR.

Таблица 1. Результаты исследований эффективности кветиапина XR у больных с шизофренией

Основная информация об исследовании	Вмешательство в группе		Результаты
	исследуемой	контрольной	
Kahn et al. (2007) [25]: эффективность кветиапина XR при обострении шизофрении (n = 588)	Кветиапин XR 400 мг/сут 600 мг/сут 800 мг/сут	Кветиапин IR 400 мг/сут (200 мг 2 р/сут) или плацебо	Через 6 недель лечения в группе приема кветиапина XR было установлено значительное улучшение по шкале PANSS в сравнении с плацебо: -24,8 (p = 0,03) (400 мг/сут) -30,9 (p < 0,001) (600 мг/сут) -31,3 (p < 0,001) (800 мг/сут). В группе приема кветиапина IR: -26,6 (p = 0,004) (200 мг 2 р/сут). Побочные эффекты в группах приема кветиапина XR и IR: головокружение и сонливость
Lindenmayer et al. (2008) [38]: эффективность кветиапина XR при обострении шизофрении (n = 532)	Кветиапин XR 300 мг/сут 600 мг/сут 800 мг /сут	Кветиапин IR 300 мг/сут 600 мг/сут или плацебо	Улучшение по шкале PANSS: • кветиапин XR: -5,01 (300 мг/сут) / -13,01 (600 мг/сут) / -11,17 (800 мг/сут); • кветиапин IR: -9,42 (300 мг/сут) / -6,97 (600 мг/сут); • плацебо: -5,19. Статистически значимая разница в пользу кветиапина XR, используемого в дозе 600 мг/сут (p = 0,033)
Peuskens et al. (2007) [55]: эффективность кветиапина XR для предотвращения рецидива шизофрении (n = 197)	Кветиапин XR 300 мг в первые сутки 600 мг на вторые сутки далее индивидуальный подбор дозы 400-800 мг/сут		Кветиапин XR в сравнении с плацебо эффективно предотвращал рецидив (10,7% vs 41,4%); HR = 0,16 (95% ДИ: 0,08-0,34); NNT = 3 (95% ДИ: 3-7). Риск рецидива через 6 месяцев был значительно ниже в группе приема кветиапина XR (14,3%) в сравнении с плацебо (68,2%; p = 0,0001). Переносимость препарата была сопоставима в обеих группах (частота побочных эффектов: 18% в группе приема кветиапина XR и 21% в группе плацебо, p > 0,05)
	После 16 недель – кветиапин XR 400-800 мг/сут	После 16 недель – плацебо	
Loebel et al. (2013) [41]: кветиапин XR и луразидон для предотвращения рецидива шизофрении (n = 353)	Луразидон 40-160 мг/сут	Кветиапин XR 200-800 мг/сут	Через 12 месяцев риск рецидива составил 33,6% для кветиапина XR и 23,7% для луразидона
Naber et al. (2013) [52]: влияние кветиапина XR и рисперидона на самочувствие пациентов с шизофренией (n = 798)	Кветиапин XR 400-800 мг/сут	Рisperидон 2-6 мг/сут	Через 12 месяцев было обнаружено улучшение показателя самочувствия по шкале SWN-K в группах сравнения без достоверной разницы между группами: • группа приема кветиапина XR: изменение балла на 23,2 пункта; • группа приема рисперидона: изменения показателя на 21,1 пункта; разница = 2,1 (95% ДИ: -0,8; 5,0)
Kasper et al. (2015) [27]: эффективность кветиапина XR и рисперидона в отношении депрессивной симптоматики у пациентов с шизофренией (n = 114)	Кветиапин XR 400-800 мг/сут	Рisperидон 4-6 мг/сут	Изменения по шкале оценки депрессии при шизофрении Калгари были выше в группе приема кветиапина XR, чем рисперидона: -7,2 и -4,8, соответственно; разница 2,4 (95% ДИ: 0,3-4,6; p < 0,05). Побочные эффекты в группе приема кветиапина XR: седация, сонливость, сухость во рту; в группе приема рисперидона: тревожность, инсомния, астения, гиперпролактинемия, сонливость. Гиперпролактинемия наблюдалась у 8,1% пациентов группы приема кветиапина XR и 57,6% – группы приема рисперидона. По сравнению с рисперидоном, прием кветиапина XR был ассоциирован со значительным улучшением депрессивной симптоматики у больных с шизофренией
Harvey et al. (2013) [20]: луразидон vs кветиапин XR vs плацебо: влияние на когниции пациентов с шизофренией (n = 267)	Луразидон 80 мг/сут 160 мг/сут Кветиапин XR 200-800 мг/сут	Плацебо	Статистически значимое улучшение когнитивных функций в группах, получавших активную терапию в сравнении с плацебо, наблюдалось на 6-й неделе исследования (по шкале UPSA-B)
Loebel et al. (2013) [40]: луразидон vs кветиапин XR vs плацебо: эффективность у пациентов с шизофренией и симптомами ажитации (n = 486)	Луразидон 80 мг/сут 160 мг/сут Кветиапин XR 600 мг/сут	Плацебо	В группе приема кветиапина XR отмечалось значительное улучшение по шкале PANSS-EC, определяющей уровень ажитации пациентов. Гиперсомния в течение дня не уменьшалась в группе приема кветиапина XR (шкала EES, p < 0,01) в сравнении с плацебо и группой приема луразидона

Примечания: адаптировано согласно Styczeń et al., 2015. ДИ – доверительный интервал; HR – коэффициент риска; NNT – число больных, которых необходимо лечить; EES – Эпвортская шкала сонливости; UPSA-B – краткая оценка исполнительных навыков.

Кветиапин XR при биполярном аффективном расстройстве

Как и ряд атипичных антипсихотиков, кветиапин играет важную роль в лечении БАР [42, 78]. Так, благодаря антипсихотическому, антидепрессивному и нормотимическому эффектам [60], его приём может привести к улучшению состояния пациентов как в острой, так и в поддерживающей фазе лечения БАР.

Несмотря на то, что было проведено много исследований, изучающих эффективность кветиапина IR у больных с БАР [42], данных относительно эффективности кветиапина XR у этого контингента пациентов сравнительно мало (табл. 2). Большая часть рекомендаций о применении кветиапина XR у больных БАР основывается на компиляции сведений исследований кветиапина IR, фармакокинетических соображениях, а также сведениях об индивидуальных предпочтениях пациентов [7, 13, 31, 62].

Suppes et al. (2010) провели рандомизированное контролируемое плацебо исследование эффективности кветиапина XR для лечения депрессивного эпизода у пациентов с БАР I или II типа [71]. Через 8 недель наблюдения в группе приема кветиапина XR в сравнении с плацебо было установлено большее снижение симптомов депрессии, вероятность получения терапевтического ответа (65,4% и 43,1%, соответственно) и вероятность достижения ремиссии (54,1% против 39,4%) были выше. Важно отметить, что тяжесть депрессивных симптомов в группе, получавшей кветиапин XR, существенно снижалась уже на 7 день лечения. В мультицентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом плацебо исследовании Li et al. (2016) были получены сходные данные относительно эффективности кветиапина XR у пациентов с депрессивным эпизодом в структуре БАР [35]. Carlborg et al. (2015) также подтвердили, что приём кветиапина XR при биполярной депрессии способствовал уменьшению назначения дополнительных психотропных препаратов, а также уменьшению продолжительности временной потери трудоспособности [5].

В исследовании Kim et al. (2014) было проведено сравнение эффективности кветиапина XR (300 мг/сут) и карбоната лития (600 мг/сут) для лечения пациентов с биполярной депрессией [31]. По истечении 8 недель в обеих группах была установлена схожая вероятность получения терапевтического ответа в отношении депрессивной симптоматики. В то же время, пациенты, принимавшие кветиапин XR, имели незначительно более высокую вероятность достижения ремиссии и существенное улучшение качества сна.

Эффективность кветиапина XR для лечения пациентов с БАР в фазе мании изучали в исследовании Cutler et al. (2011) [8]. Через три недели наблюдений в группе приема кветиапина XR (400-800 мг/сут) было обнаружено большее снижение симптомов по шкале для оценки мании Янга (YMRS), по сравнению с плацебо (-14,34 и -10,52 соответственно), а терапевтический ответ (55% против 33,3%) и ремиссия (41,6% против 27,7%) чаще наступали в группе активного лечения.

В исследовании Sheehan et al. (2013) оценивали эффективность кветиапина XR и вальпроата натрия длительного высвобождения у пациентов с БАР и сопутствующим паническим (ПР) либо генерализованным тревожным расстройством (ГТР) [64]. Вмешательство в исследуемой группе – прием кветиапина XR, а в группе контроля – прием вальпроата натрия либо плацебо. По окончании восьми недель в группе приема кветиапина XR в сравнении с группой вальпроата натрия продемонстрирована более высокая вероятность достижения терапевтического ответа и ремиссии по симптоматике ПР / ГТР/ БАР. По сравнению с плацебо, в группе приема кветиапина XR была выявлена аналогичная вероятность получения терапевтического ответа по симптоматике ПР / ГТР, более высокая вероятность наступления ремиссии ПР / ГТР, а также аналогичная вероятность получения терапевтического ответа и ремиссии БАР.

Согласно систематическому обзору Pompili et al. (2012), быстрое наступление эффекта при приеме кветиапина XR и его положительное влияние на сон может значительно снизить суицидальный риск у больных БАР или БДР [56].

Кветиапин XR при большом депрессивном расстройстве

Несмотря на наличие большого арсенала средств для лечения БДР, приблизительно 2/3 пациентов не достигают полной ремиссии на фоне приёма препаратов первой линии [46]. В случае недостаточной эффективности антидепрессантов на 4-8 неделе лечения БДР, современные руководства рекомендуют заменить препарат либо аугментирующую терапию. Ряд исследований был посвящен изучению возможности применения кветиапина XR при БДР как монотерапии, так и в качестве адъювантного препарата.

Earley et al. (2008) и Katila et al. (2008) исследовали эффективность монотерапии кветиапином XR (50, 150 или 300 мг/сут) у пациентов с текущим депрессивным эпизодом в сравнении с лечением дулоксетином либо эсциталопрамом [11, 28]. Было обнаружено, что кветиапин XR достоверно уменьшал симптомы депрессии. Улучшение наблюдалось уже на четвёртый день лечения. Быстрый положительный эффект на начальном этапе терапии был связан с улучшением качества сна и снижением напряжённости; на более позднем этапе происходило уменьшение всех симптомов депрессии.

Sanford и Keating (2012) проанализировали результаты исследований эффективности кветиапина XR в виде адъювантной терапии у пациентов, страдающих БДР, которые не достигли удовлетворительных результатов на фоне приёма антидепрессантов [62]. Удалось доказать, что применение кветиапина XR в дозе 150 или 300 мг эффективно снижает тяжесть депрессивных симптомов, а также увеличивает шансы на достижение ремиссии у данной категории больных.

Метаанализ трёх РКИ [43], включавший 1497 больных БДР, продемонстрировал эффективность кветиапина XR для уменьшения симптомов депрессии и тревожности, а также улучшения качества сна.

Таблица 2. Результаты исследований эффективности кветиапина XR при БАП

Основная информация об исследовании	Вмешательство в группе		Результаты
	исследуемой	контрольной	
Suppes et al. (2010) [71]: эффективность кветиапина XR при биполярной депрессии (n = 170)	Кветиапин XR 300 мг/сут	Плацебо	Через 8 недель наблюдения в группе приема кветиапина XR было установлено: <ul style="list-style-type: none"> • большее снижение симптомов депрессии (ВЭ = 0,61); • высшая вероятность получения терапевтического ответа (65,4% vs 43,1%): RB = 1,52 (95% ДИ: 1,21-1,91), NNT = 5 (95% ДИ: 3-10); • высшая вероятность получения ремиссии (54,1% vs 39,4%): RB = 1,41 (95% ДИ: 1,09-1,83), NNT = 7 (95% ДИ: 4-23). В сравнении с плацебо, в группе приема кветиапина XR было выявлено существенное снижение тяжести депрессивных симптомов после 7 дней лечения
Li et al. (2016) [35]: эффективность и безопасность кветиапина XR при биполярной депрессии (n = 279)	Кветиапин XR 300 мг/сут	Плацебо	Через 8 недель наблюдения: <ul style="list-style-type: none"> • в группе приема кветиапина XR, в сравнении с плацебо, было отмечено значительное уменьшение балла по шкале MADRS (-19,00 ± 7,88 vs -16,20 ± 9,32; p = 0,004); • побочные эффекты выявлены у 96 пациентов (65,3%) в группе приема кветиапина XR и у 72 (49,0%) в группе плацебо
Kim et al. (2014) [31]: эффективность кветиапина XR у пациентов с биполярной депрессией (n = 29)	Кветиапин XR 300 мг/сут	Карбонат лития: стартовая доза 600 мг/сут, далее доза модифицировалась до концентрации лития в сыворотке 0,8-1,2 ммоль/л	Через 8 недель наблюдения в группе приема кветиапина XR было установлено: <ul style="list-style-type: none"> • схожая вероятность получения терапевтического ответа по депрессивной симптоматике (58% vs 35%): RB = 1,65 (95% ДИ: 0,74-3,69); • незначительно выше вероятность ремиссии (50% vs 12%): RB = 4,25 (95% ДИ: 1,03-17,57), NNT = 3 (95% ДИ: 2-17); • значительное улучшение качества сна
Cutler et al. (2011) [8]: эффективность кветиапина XR при мании (n = 308)	Кветиапин XR 400-800 мг 1 р/сут (n = 149)	Плацебо (n = 159)	Через 3 недели наблюдения в группе приема кветиапина XR, в сравнении с плацебо, было установлено: <ul style="list-style-type: none"> • большее снижение симптомов мании (-14,34 vs -10,52 по шкале YMRS, p < 0,001); • выше вероятность получения терапевтического ответа (55% vs 33,3%): RB = 1,65 (95% ДИ: 1,2-2,15), NNT = 5 (95% ДИ: 4-10); • выше вероятность получения ремиссии (41,6% vs 27,7%): RB = 1,5 (95% ДИ: 1,1-2,06); NNT = 8 (95% ДИ: 5-30)
Sheehan et al. (2013) [64]: эффективность кветиапина XR при БР + ПР / ГТР (n = 149)	Кветиапин XR 50-300 мг/сут (n = 49)	Вальпроат натрия 500-3000 мг/сут (n = 49) Плацебо (n = 51)	После 8 недель наблюдения в группе приема кветиапина XR, по сравнению с группой приема вальпроата натрия, имело место: <ul style="list-style-type: none"> • выше вероятность получения терапевтического ответа в симптоматике ПР или ГТР (62% vs 35%): RB = 1,76 (95% ДИ: 1,13-2,75), NNT = 4 (95% ДИ: 3-14); • выше вероятность достижения ремиссии ПР или ГТР (45% vs 22%): RB = 2 (95% ДИ: 1,09-3,67), NNT = 5 (95% ДИ: 3-24); • выше вероятность получения терапевтического ответа симптомов БР (40% vs 17%): RB = 2,5 (95% ДИ: 1,22-5,13), NNT = 5 (95% ДИ: 3-14); • схожая вероятность получения ремиссии симптомов БР (19% vs 11%): RB = 1,8 (95% ДИ: 0,65-4,99). По сравнению с плацебо, в группе приема кветиапина XR показано: <ul style="list-style-type: none"> • аналогичная вероятность получения терапевтического ответа в симптоматике ПР или ГТР (62% vs 47%): RB = 1,3 (95% ДИ: 0,9-1,88); • выше вероятность получения ремиссии ПР или ГТР (45% vs 22%): RB = 2,08 (95% ДИ: 1,13-3,82), NNT = 5 (95% ДИ: 3-19); • аналогичная вероятность получения терапевтического ответа симптоматики БАП (40% vs 36%): RB = 1,16 (95% ДИ: 0,7-1,91); • схожая вероятность получения ремиссии симптомов БАП (19% vs 12%): RB = 1,56 (95% ДИ: 0,6-4,06)

Примечания: адаптировано согласно Styczeń et al., 2015. ДИ – доверительный интервал; ВЭ – величина эффекта; NNT – число больных, которых необходимо лечить; RB – относительная польза.

Таблица 3. Результаты исследований эффективности кветиапина XR у пациентов с ГТР

Основная информация об исследовании	Вмешательство в группе		Результаты
	исследуемой	контрольной	
Katzman et al. (2011) [29]: оценка долгосрочной эффективности кветиапина XR (n = 432)	Кветиапин XR 50 мг/сут 150 мг/сут 300 мг/сут	Плацебо	<ul style="list-style-type: none"> Кветиапин XR достоверно увеличивал время до возврата тревожной симптоматики в сравнении с плацебо (HR = 0,19; 95% ДИ: 0,12-0,31, p < 0,001). В группе приема кветиапина XR значительно меньше пациентов прерывали лечение: 54 (25,0% кветиапин XR) и 119 (55,1% плацебо). Побочные эффекты: 51,9% в группе приема кветиапина XR и 51,4% в группе плацебо
Khan et al. (2013) [30]: эффективность кветиапина XR в виде адьювантной терапии (n = 409)	СИОЗС / ИОЗСН + кветиапин XR 150 мг/сут или 300 мг/сут 8 недель	СИОЗС / ИОЗСН + плацебо 8 недель	<ul style="list-style-type: none"> Через 1 неделю лечения в группе СИОЗС / ИОЗСН + кветиапин XR изменение тяжести симптомов ГТР по шкале HAM-A составило: -6,43; p < 0,001 (в сравнении с СИОЗС / ИОЗСН + плацебо). Через 6 недель лечения в группе СИОЗС / ИОЗСН + кветиапин XR изменение тяжести симптомов ГТР по шкале HAM-A: -11,13; p < 0,05 (в сравнении с СИОЗС / ИОЗСН + плацебо). Через 8 недель в группе СИОЗС / ИОЗСН + кветиапин XR в сравнении с СИОЗС / ИОЗСН + плацебо не обнаружено достоверного снижения тревожной симптоматики по шкале HAM-A: -10,74, p = 0,079. Побочные эффекты в группе приема кветиапина XR: сухость во рту, сонливость, седация, головная боль, головокружение

Примечания: адаптировано согласно Styczeń et al., 2015. HR – коэффициент риска; HAM-A – шкала оценки тревожности Гамильтона.

Чтобы определить может ли раннее улучшение симптомов БДР быть предиктором достижения ремиссии, McIntyre et al. (2015) провели «post-hoc» анализ шести рандомизированных двойных контролируемых плацебо исследований с использованием кветиапина XR [46]. В двух исследованиях проводилась монотерапия фиксированными дозами кветиапина XR (50/150/300 мг/сут), в двух других – монотерапия гибкими дозами кветиапина XR (150-300 мг/сут), в остальных – адьювантное лечение кветиапином XR (150/300 мг/сут). Было показано, что улучшение симптомов БДР на 30% по шкале Монтгомери – Асберг для оценки депрессии (MADRS) через 2 недели от начала лечения является мощным предиктором достижения ответа и ремиссии через 6 недель, вне зависимости от способа приема кветиапина XR.

Кветиапин XR при тревожных расстройствах

В последнее время значительное внимание уделяется возможности применения атипичных антипсихотиков для лечения тревожных расстройств. Большинство работ посвящены эффективности кветиапина XR у больных с ГТР (табл. 3).

Endicott et al. (2012) провели метаанализ четырёх контролируемых плацебо РКИ монотерапии кветиапином XR у больных молодого и пожилого возраста с ГТР [12]. Участники получали кветиапин XR в дозах: 50, 150 или 300 мг/сут. По окончании 8 недель был обнаружен достоверный анксиолитический эффект XR формы вне зависимости от дозы препарата. Существенное улучшение качества жизни наблюдалось только среди пациентов, получавших кветиапин XR в дозе 150 мг/сут.

Katzman et al. (2011) оценили долгосрочную эффективность (> 12 недель) кветиапина XR у больных ГТР [29]. После стабилизации состояния, вследствие приема кветиапина XR, пациентов разделили на четыре группы:

прием кветиапина XR в дозе 50, 150 или 300 мг/сут и плацебо. Значительное снижение риска возврата тревожных симптомов, прекращения лечения, а также улучшение качества жизни были обнаружены лишь среди пациентов, которые продолжали принимать активную терапию.

Khan et al. (2013) проанализировали изменение тяжести тревожных симптомов ГТР на фоне приёма кветиапина XR в качестве адьювантной терапии у пациентов, принимающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) / ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) [30]. После 8 недель лечения не было выявлено большей эффективности терапии СИОЗС / ИОЗСН + кветиапин XR по сравнению с терапией СИОЗС / ИОЗСН + плацебо в отношении уменьшения тревожных симптомов и качества жизни.

В систематическом обзоре Maneeton et al. (2016), посвящённом эффективности лечения ГТР, было показано, что уровень ответа и ремиссии у пациентов, принимавших кветиапин XR, был достоверно выше в сравнении с плацебо и сравнимым с уровнем при приеме СИОЗС [44]. Уровень прекращения приёма кветиапина XR был схож с таковым при применении СИОЗС.

Согласно данным Кокрановского систематического обзора и метаанализа LaLonde и Van Lieshout (2011), кветиапин XR достоверно эффективнее, чем плацебо, и сравним по эффективности с антидепрессантами для лечения ГТР [9, 33]. Тем не менее, в отличие от антидепрессантов и плацебо, терапия кветиапином XR сопровождается более высоким риском побочных явлений, из-за чего кветиапин XR рекомендован только в качестве второй линии терапии. В то же время авторы обзоров указывают, что лечение кветиапином XR может быть особенно эффективным у пациентов, которым противопоказаны антидепрессанты и бензодиазепины.

Кветиапин XR: вопросы безопасности

В выборе антипсихотика немаловажную роль для пациента играет профиль его безопасности, особенно, учитывая тот факт, что в большинстве случаев психических расстройств его необходимо принимать длительное время. Кветиапин XR не вызывает экстрапирамидных нарушений, поэтому препарат можно назначать даже при психозах у пациентов с болезнью Паркинсона и другими экстрапирамидными заболеваниями. Уровень пролактина на фоне приема кветиапин XR сравним с плацебо. Кветиапин XR занимает промежуточное положение среди антипсихотических препаратов, вызывающих увеличение веса и дислипидемию [34]. Кветиапин XR может провоцировать сонливость, однако назначение препарата на ночь обычно решает эту проблему. В некоторых случаях лекарство может быть причиной легкой ортостатической гипотензии, что важно учитывать при использовании препарата у пожилых людей, но зачастую данный негативный эффект нивелируется титрацией дозы. Удлинение интервала QT на фоне приема кветиапина XR статистически не значимо [36], что позволяет назначать препарат больным с кардиальной патологией.

Оценка переносимости при шизофрении

В метаанализе 3-х РКИ Meulien et al. (2010) по безопасности кветиапина при лечении острой фазы шизофрении общая частота побочных эффектов для кветиапина XR составила 69,5%, для кветиапина IR – 72,5%, а для плацебо – 61,4% [49]. Большинство побочных эффектов были лёгкими либо умеренными: седация, сухость во рту, сонливость, головная боль. Значительное увеличение веса (более 7%) наблюдалось у 13,7% пациентов в группе приема кветиапина XR, 19,5% – в группе приема кветиапина IR и 6,7% – в группе плацебо. В среднем вес изменился на +1,63 кг, +2,19 кг и +0,26 кг в группах приема кветиапина XR, кветиапина IR и плацебо соответственно. Быстрая эскалация дозы кветиапина XR не увеличивала количество побочных эффектов, а однократный приём препарата способствовал улучшению комплаенса.

В более позднем РКИ Riedel et al. (2015) были получены сходные данные относительно побочных эффектов кветиапина XR у пациентов с шизофренией [58]. По сравнению с пациентами, получавшими кветиапин IR, у больных, принимавших форму длительного высвобождения препарата, седация была достоверно менее выражена ($p < 0,0009$), и они были более удовлетворены лечением ($p = 0,0417$).

Переносимость при БАП

В исследованиях БАП [8, 71] к основными побочными эффектами при приеме кветиапина XR относились: седация, сухость во рту, сонливость, повышение аппетита и головная боль. В отличие от IR формы, XR форма кветиапина вызывала менее выраженную седацию [59].

Одним из серьёзных побочных эффектов антипсихотических препаратов является повреждение гепатоцитов. Vatsalya et al. (2016) изучили влияние кветиапина XR на печеночные функции у 218 пациентов,

злоупотребляющих алкоголем (≥ 10 порций/день для мужчин и ≥ 8 порций/день для женщин) [77]. В результате, через 14 недель наблюдений, кветиапин XR не усугублял уже существующее повреждение печени, а у пациентов без изначального повреждения печени частота и тяжесть вновь возникшей дисфункции была довольно низкой.

Фармакоэкономические аспекты применения кветиапина XR

Длительность госпитализации и стоимость лечения у больных с шизофренией или БАП на фоне приёма кветиапина XR были проанализированы Locklear et al. (2014) [39]. Исследователями проведён ретроспективный анализ 30 429 историй пациентов с шизофренией и БАП, принимавших кветиапин XR или кветиапин IR. Было обнаружено, что при лечении кветиапином XR, в сравнении с кветиапином IR, достоверно снижалась длительность госпитализаций ($-10,73\%$, $p = 0,001$) и стоимость лечения ($-9,52\%$, $p < 0,001$). Период госпитализаций в основном снижался за счет статистического учета пациентов с БАП, а стоимость лечения – за счет пациентов с шизофренией.

Выводы

Основные фармакодинамические эффекты кветиапина XR опосредованы комбинацией антагонизма к нескольким типам серотониновых, гистаминовых, дофаминовых и адренергических рецепторов, а также высокой аффинностью к белку-транспортёру норадреналина. Клинически это проявляется антипсихотическим, антимааниакальным, антидепрессивным, анксиолитическим и антиастеническим эффектами, усилением психической энергии и улучшением когнитивных функций.

Кветиапин XR может быть эффективен для лечения шизофрении (как острой фазы, так и для предупреждения рецидива заболевания), БАП (лечение маниакальных, депрессивных эпизодов и в качестве поддерживающей терапии), тяжелых эпизодов БДР (при субоптимальном ответе на терапию антидепрессантами в качестве адъювантного лечения или монотерапии). Кроме того, возможно применение кветиапина XR в качестве препарата второй линии при ГТР (в случае наличия противопоказаний к назначению антидепрессантов и бензодиазепинов).

Особенностью профиля безопасности кветиапина XR является отсутствие экстрапирамидных симптомов и гиперпролактинемии. В сравнении с кветиапином IR, кветиапин XR вызывает менее выраженную седацию, меньше побочных эффектов, что приводит к большей удовлетворённости лечением, а также увеличивает приверженность больных к терапии.

По сравнению с кветиапином IR, кветиапин XR существенно сокращает длительность госпитализаций и стоимость лечения пациентов с шизофренией и БАП.

Список литературы находится в редакции.

