ЗАСТОСУВАННЯ КВЕТІАПІНУ пролонгованого вивільнення для поліпшення комплаєнсу при лікуванні психічних розладів

Недостатня прихильність пацієнтів із психічними розладами до призначеної схеми лікування нерідко призводить до зменшення ефективності застосованої терапії та підвищення частоти рецидивів. Використання лікарської форми з пролонгованим вивільненням діючої речовини дає змогу спростити режим приймання препарату і підвищити комплаєнтність пацієнтів. До вашої уваги представлено огляд статті «The place of quetiapine extended release in the treatment of mental disorders» авторів K. Styczeń et al., опублікованої в журналі *Psychiatria polska* (2015; 49 (1): 67–80), де проаналізовано дані щодо того, як застосування кветіапіну тривалого вивільнення у пацієнтів із різними психічними розладами впливає на прихильність до лікування.

Поява на фармацевтичному ринку ліків пролонгованої дії (ретардна форма) відповідає потребам пацієнтів, які часто наголошують на незручності приймання декількох доз препарату на добу (Tyszkowska and Podogrodzka, 2013). Майже у 50 % пацієнтів виникають проблеми з прихильністю до лікування, що призводить до збільшення ризику рецидиву, частоти госпіталізації та спроб самогубства (Baldwin and Scott, 2009). Автори опублікованого систематичного огляду виявили, що спрощені схеми застосування медикаментозних засобів можуть поліпшити дотримання режиму лікування пацієнтами як із психічними, так і з іншими розладами (Ryan et al., 2014). Ретардна форма кветіапіну — це атиповий антипсихотик, який можна застосовувати лише раз на день, що спрощує схему лікування. Таке використання сприяє зменшенню частоти несприятливих ефектів і суттєво поліпшує комплаєнтність пацієнтів (Baldwin and Scott, 2009).

За даними Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), ретардну форму кветіапіну можливо призначати за таких психічних розладів:

- шизофренія (у гострій фазі і як підтримувальну терапію);
- біполярний афективний розлад (БАР) — у гострій фазі (пацієнти із манією помірного або вираженого ступенів тяжкості; особи з вираженою біполярною депресією), або як складову підтримувальної терапії (особи з манією або депресією в анамнезі, які відповідали на терапію кветіапіном);
- тяжкі епізоди великого депресивного розладу (ВДР) — як ад'ювантну терапію (EMA, 2010).

Застосування ретардної форми кветіапіну

Шизофренія

Ефективність ретардної форми кветіапіну як у гострій фазі, так і під час підтримувального лікування дорослих пацієнтів із шизофренією було підтверджено у низці клінічних досліджень III фази. Більшість даних отримано під час подвійних сліпих рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) (Peuskens et al., 2007; Moller et al., 2008; Kahn et al., 2007; Lindenmayer et al., 2008). Зокрема, R.S. Kahn et al. (2007) порівнювали дієвість ретардної форми кветіапіну, яку використовували в одному із трьох дозувань (400, 600 або 800 мг на добу ввечері) з ефектами приймання кветіапіну у формі негайного вивільнення по 200 мг двічі на день або плацебо. Цільових дозувань ретардної форми кветіапіну було досягнуто дуже швидко (400 і 600 мг на другий день, 800 мг — на третій); 76 % пацієнтів (n = 446) завершили випробування. Через 6 тижнів зазначено перевагу ретардної форми кветіапіну та форми кветіапіну з негайним вивільненням над плацебо (усіх дозувань) щодо зменшення проявів симптомів шизофренії, оцінених за шкалою позитивної та негативної симптоматики (PANSS), та критеріїв терапевтичної відповіді —зниження показника за PANSS на ≥ 30 % порівняно з базовим рівнем або часткою пацієнтів, які досягли показника ≤ 3 балів за шкалою загального клінічного враження (CGI) наприкінці дослідження.

Дані ще одного рандомізованого контрольованого плацебо дослідження, у якому 532 пацієнти із симптомами гострої шизофренії отримували ретардну форму кветіапіну та форму кветіапіну з негайним вивільненням

протягом шести тижнів (300, 600 або 800 мг на добу) або форму кветіапіну з негайним вивільненням (при цільовому дозуванні 300 або 600 мг на добу), засвідчили, що лише у пацієнтів, які отримували ретардну форму кветіапіну (600 мг/добу), спостерігали статистично значуще зниження ступеня тяжкості захворювання (за шкалою PANSS). Статистичну значущість поліпшення, за шкалою CGI, спостерігали і для добової дози 800 мг ретардної форми кветіапіну, і для 300 мг форми кветіапіну з негайним вивільненням (Lindenmayer et al., 2008).

S. Ganesan et al. (2008) у 12-тижневому багатоцентровому дослідженні вивчали переносимість та ефективність ретардної форми кветіапіну, яку застосовували у пацієнтів із шизофренією, котрі раніше використовували інші, ніж кветіапін, атипові антипсихотичні препарати, проте не мали значного поліпшення клінічного стану. У 62,8 % із 292 осіб, які закінчили дослідження, змінення препарату зумовило статистично значуще зниження ступеня тяжкості захворювання (згідно з показниками шкал PANSS та CGI) та зниження показника вираженості екстрапірамідних симптомів, оцінюваного за допомогою шкали Сімпсона–Ангуса (SAS) та шкали акатизії Барнса (BARS).

J. Peuskens et al. (2007) вивчали довгострокові ефекти ретардної форми кветіапіну (400 або 800 мг/добу) в осіб із шизофренією в стабільному стані. Пацієнтів у випадковий спосіб розподілили на дві групи: приймання ретардної форми кветіапіну або плацебо. Після 16 тижнів спостереження виявлено, що ретардна форма кветіапіну сприяла статистично значущому подовженню середнього часу до настання рецидиву. Частота рецидивів була значно нижчою порівняно з плацебо у пацієнтів, які отримували ретардну форму кветіапіну. Схожих висновків дійшли A. Loebel et al. (2013), які підтвердили, що ретардна форма кветіапіну (200–800 мг/добу) запобігала рецидиву шизофренії так само ефективно, як луразидон (40–160 мг на добу).

Біполярний афективний розлад

Кветіапін посідає чільне місце в лікуванні БАР (Malh et al., 2012; Yatham et al., 2013). Він має антипсихотичну, антидепресивну дію та чинить плив на стабілізацію настрою; його застосування може бути дієвим у пацієнтів, які страждають на БАР і потребують підтримувальної терапії (Rybakowski, 2013). Попри те, що є багато досліджень застосування форми кветіапіну з негайним вивільненням для лікування пацієнтів із БАР, даних, основаних на клінічному профілі ретардної форми кветіапіну, ще замало (Malhi et al., 2012). Інформацію щодо ефективності та безпеки використання ретардної форми кветіапіну в цій клінічній популяції переважно отримано в п'яти РКД. За винятком дослідження R.A. Riesenberg et al. (2012), не вивлено РКД із прямим порівнянням ефективності форм кветіапіну з негайним вивільненням та ретардної для лікування пацієнтів із БАР. Більшість рекомендацій із застосування ретардної форми кветіапіну в цій популяції є компіляцією висновків досліджень форми кветіапіну з негайним вивільненням і припущень щодо фармакокінетики та індивідуальних уподобань пацієнтів (Cristancho and Thase, 2010; Kim et al., 2014; Sanford and Keating, 2012; Cutler et al., 2011; Sheehan et al., 2013). Дані трьох РКД (контрольованих плацебо або з формою кветіапіну з негайним вивільненням для порівняння) дають змогу припустити, що лікування ретардною формою кветіапіну пов'язане з більшою ймовірністю отримання терапевтичної відповіді або ремісії у пацієнтів із манією або біполярною депресією (Suppes et al., 2010; Cutler et al., 2011; Riesenberg et al., 2012).

Результати дослідження D.V. Sheehan et al. (2012) за участю пацієнтів із БАР із коморбідним генералізованим тривожним розладом (ГТР) або панічним розладом (ПР) засвідчили: попри те, що дані про ефективність ретардної форми кветіапіну щодо симптомів БАР неоднозначні, особи, які отримували вказаний препарат, мали більший шанс на терапевтичну відповідь або ремісію тривожних розладів. На підставі нещодавно опублікованих результатів дослідження K. Gao et al. (2014) можливо припустити, що антидепресивна дія ретардної форми кветіапіну може не відрізнятися від такої для плацебо у пацієнтів із ГТР та БАР I або II типу.

S.J. Kim et al. (2014) зазначили, що для ретардної форми кветіапіну характерна антидепресивна дія, подібна до карбонату літію, а також ефективніша для корекції розладів сну. За даними огляду, M. Pompili et al. (2012) зробили припущення, що швидкий початок дії ретардної форми кветіапіну та її сприятливий вплив на якість сну може суттєво позначитися на зниженні ризику вчинення суїциду серед осіб із депресією на тлі БАР або ВДР. Пацієнти, які приймають ретардну форму кветіапіну, мають низький рівень розвитку серйозних побічних ефектів.

T. Suppes et al. (2010) виявили, що застосування ретардної форми кветіапіну пов'язане з ризиком виникнення:

- сухості у роті (37,2 проти 7,1 %; $p < 0,05$);
- денної сонливості (29,2 проти 5,7 %; $p < 0,05$);
- седативного ефекту (23,4 проти 7,1 %; $p < 0,05$);
- клінічно значущого (приблизно на ≥ 7 %) збільшення маси тіла (8,2 проти 0,8 %; $p < 0,05$).

У спільній заяві експертів робочих груп Канадської мережі з проблем лікування афективних і тривожних розладів (CANMAT) та Міжнародного товариства з біполярного афективного розладу (ISBD) зазначено ретардну форму кветіапіну серед препаратів, рекомендованих для лікування пацієнтів із БАР (Yatham et al., 2013). Дослідники дійшли висновку, що монотерапія ретардною формою кветіапіну є одним із варіантів першої лінії лікування пацієнтів із манією або біполярною депресією в анамнезі (у разі БАР як I, так і II). Загалом доказова база використання ретардної форми кветіапіну, замість форми з негайним вивільненням, при лікуванні БАР є недостатньою. Індивідуальні вподобання пацієнта мають бути одним з основних критеріїв вибору лікарської форми кветіапіну при його призначенні (Malhi et al., 2012).

Великий депресивний розлад

Декілька РКД були присвячені вивченню ефективності монотерапії ретардною формою кветіапіну (50, 150 або 300 мг на добу) у пацієнтів із гострою фазою великого депресивного розладу (ВДР) порівняно з контрольною когортою застосування плацебо та групами активного лікування дулоксетином або есциталопрамом (Earley et al., 2008; Katila et al., 2008). Час спостереження

становив 6–8 тижнів. Ретардна форма кветіапіну виявилася ефективною щодо зменшення симптомів депресії. Важливо додати, що поліпшення стану можливо було фіксувати вже на 4-й день терапії. Такий швидкий позитивний ефект був пов'язаний насамперед із поліпшенням сну та зниженням внутрішньої напруги, до того ж у більш пізній період лікування спостерігали зменшення проявів усіх симптомів депресії.

M. Sanford (2011) узагальнив результати досліджень ефективності ретардної форми кветіапіну при ад'ювантному лікуванні пацієнтів із ВДР, які не отримали задовільного результату при терапії антидепресантами. Згідно з доступними даними автор висловив думку, що використання ретардної форми кветіапіну (як 150, так і 300 мг на добу) сприяло ефективному зменшенню ознак депресії та збільшувало частоту досягнення ремісії (порівняно з плацебо). Якість життя осіб, які приймали ретардну форму кветіапіну, не відрізнялась від тих, хто отримував плацебо.

У метааналізі даних трьох РКД (за участю 1 тис. 497 пацієнтів із ВДР) N. Maneeton et al. (2012) встановили, що приймання ретардної форми кветіапіну пов'язане зі значним зменшенням проявів депресії та тривоги, а також сприяє поліпшенню якості сну, порівняно із застосуванням плацебо. Ризик припинення лікування був подібним в обох групах.

Тривожні розлади

Автори Канадських рекомендацій щодо лікування тривожних розладів (2014) підкреслили важливу роль селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН).

Окрім того, в деяких клінічних дослідженнях тривожних розладів, і в рекомендаціях прицільна увага була спрямована на дію атипових антипсихотичних препаратів, зокрема ретардної форми кветіапіну (Katzman et al., 2014). Дотепер проведено порівняно мало досліджень ефективності згаданої форми кветіапіну для лікування тривожних розладів. Як правило, більшість наукових даних демонстрували, який вплив має вказаний препарат на психічний статус пацієнтів, у котрих діагностували ГТР (Merideth et al., 2012).

M.A. Katzman et al. (2011) вивчали довгострокову ефективність (> 12 тижнів) препарату в пацієнтів із ГТР порівняно з плацебо. До стабілізації психічного стану всі пацієнти отримували ретардну форму кветіапіну, а потім їх розподілили у випадковий спосіб до однієї із чотирьох груп для отримання ретардної форми кветіапіну (50, 150 або 300 мг на добу) або плацебо. Зокрема, у пацієнтів, які продовжували лікування ретардною формою кветіапіну, спостерігали значуще зниження ризику рецидиву тривожних симптомів, нижчу ймовірність припинення лікування та поліпшення якості життя.

У клінічному дослідженні A. Khan et al. (2013) аналізували зміни ступеня вираженості симптомів тривоги у пацієнтів із ГТР під час застосування двох режимів лікування:

1) СІЗЗС/СІЗЗСН + ретардна форма кветіапіну;
2) СІЗЗС/СІЗЗСН + плацебо.

Після восьми тижнів терапії не спостерігали статистично значущого зниження симптомів тривоги або статистично значущого поліпшення якості життя пацієнтів, які отримували ретардну форму кветіапіну як ад'ювантну терапію.

Дещо інші висновки зробили під час дослідження J. Endicott et al. (2012), які вивчали результати трьох РКД із використанням ретардної форми кветіапіну як монотерапії у дорослих із діагнозом ГТР, та одного РКД за участю літніх пацієнтів. Учасники дослідження отримували ретардну форму кветіапіну (50, 150 або 300 мг на добу). Так, після восьми тижнів лікування виявили значне поліпшення якості життя в осіб, які отримували цей препарат у дозуванні 150 мг/добу. Однак було зазначено значущу анксіолітичну ефективність ретардної форми кветіапіну незалежно від дозування.

Як зауважили автори канадських клінічних рекомендацій, при лікуванні ГТР ретардна форма кветіапіну може бути ефективнішою, ніж есциталопрам. Результати метааналізів, які проводили A.M. Depping et al. (2010), C.D. LaLonde та R.J. Van Lieshout (2011), дають підстави припустити, що ретардна форма кветіапіну є дієвішою за плацебо, і принаймні так само ефективною, як антидепресанти в лікуванні ГТР. Однак порівняно з використанням антидепресантів або плацебо лікування ретардною формою кветіапіну може бути пов'язане з підвищеним ризиком таких побічних ефектів, як збільшення маси тіла або седація, а також із вищим ризиком припинення лікування. Тому автори рекомендують використовувати ретардну форму кветіапіну (окремо або як ад'ювантну терапію) як варіант лікування другої лінії. Застосування ретардної форми кветіапіну може бути також ефективним засобом у пацієнтів, яким приймання антидепресантів або бензодіазепінів може завдати шкоди.

Висновки

Підсумовуючи огляд, автори огляду зазначають, що, попри численні переваги ретардної форми кветіапіну, нині бракує належних даних для однозначного визначення, чи є вказана форма кветіапіну ефективнішою, ніж з негайним вивільненням, для лікування пацієнтів із психічними розладами. Тобто є нагальна потреба у проведенні прямого порівняльного дослідження ефективності обох лікарських форм кветіапіну з охопленням численніших груп учасників. Основними клінічними критеріями для вибору форми препарату мають бути індивідуальні вподобання пацієнта, а також знання та досвід лікаря. Фахівцям слід не лише шукати можливість корекції психопатологічних симптомів, але й ставити перед собою завдання щодо підвищення якості життя та функціонування пацієнтів у період симптоматичної ремісії (Tyszkowska and Jarema, 2013; Górna et al., 2014).

Зручність застосування ретардної форми кветіапіну та її ефективність можуть сприяти подальшому поліпшенню прихильності до лікування пацієнтів, які приймають вказаний препарат.

Підготувала ***Ольга Мороз***

Кетилепт® Ретард

кветіапін ретард

Склад та форма випуску:
табл. пролонг. дії, в/плів. 50 мг блістер, № 60
табл. пролонг. дії, в/плів. 200 мг блістер, № 60
табл. пролонг. дії, в/плів. 300 мг блістер, № 60
табл. пролонг. дії, в/плів. 400 мг блістер, № 60

Показання

- Лікування шизофренії, включаючи профілактику рецидивів у пацієнтів із стабільним перебігом шизофренії, які отримували підтримуючу терапію кветіапіном
- Лікування біполярного розладу, зокрема:
  - для лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі
  - для лікування тяжких депресивних епізодів при біполярному розладі
  - для профілактики рецидивів захворювання у пацієнтів із біполярним розладом, у пацієнтів із маніакальними чи депресивними епізодами при яких кветіапін є ефективним
- Додаткова терапія при тяжких депресивних епізодах у пацієнтів із тяжким депресивним розладом (ТДР), у яких зафіксовано субоптимальну відповідь на монотерапію антидепресантами

Протипоказання. Підвищена чутливість до дієвої речовини чи будь-якого компонента препарату. Протипоказано одночасне застосування інгібіторів цитохрома Р450 3А4. **Побічні реакції.** Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астенія, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. **Р.П.** №UA/8157/02/01-03-04-05. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина*

Еголанза

олансапін

Склад та форма випуску:
табл. в/плів, оболонкою 5 мг блістер, № 28
табл. в/плів. оболонкою 10 мг блістер, № 28

Показання

- Лікування шизофренії
- Підтримка досягнутого клінічного ефекту при тривалій терапії у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на початкову терапію
- Лікування маніакальних епізодів помірного та тяжкого ступеня
- Профілактика повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами, у яких було отримано позитивну відповідь при лікуванні оланзапіном манії

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату; відомий ризик закритокутової глаукоми.

Побічні реакції. Сонливість, збільшення маси тіла, підвищення рівня пролактину, холестерину, глюкози і тригліцеридів в крові, підвищення апетиту, запаморочення, астенія, стомлюваність та інші. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. **Р.П.** № 11344/01/01, №11344/01/03.
Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. *Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38