

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕТИАПИНА в качестве антидепрессанта: фармакокинетика, фармакодинамика. Данные клинических исследований

В современной психиатрии довольно остро стоит вопрос терапии биполярных аффективных расстройств. При лечении данного заболевания положительные результаты демонстрируют атипичные антипсихотики, одним из которых является кветиапин. Вашему вниманию представлен обзор статьи Mauri et al. «Antidepressant efficacy of the Antipsychotic Quetiapin: Pharmacodynamics and Clinical Data», которая была опубликована в *iMedPub Journals* (2016; Vol. 1, № 3:21). Авторы проанализировали фармакокинетические и фармакодинамические свойства кветиапина и дали фармакологическое обоснование его применению при монополярной и биполярной депрессии, а также при различных эпизодах депрессии.

Кветиапин впервые получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 1997 г. для лечения острых эпизодов шизофрении у взрослых. Со временем стали очевидны широкие возможности фармакологических свойств препарата, благодаря которым в 2003 г. он был одобрен для лечения маниакальных эпизодов при биполярном аффективном расстройстве (БАР), в 2006 г. для лечения депрессивных эпизодов при БАР, а в 2008 г. был рекомендован в качестве поддерживающей терапии БАР (Hawkins et al., 2013; Sanford, 2011). С 2009 г. кветиапин начали использовать как вспомогательное средство для лечения большого депрессивного расстройства (БДР) в комбинации с антидепрессантами без одобрения FDA (Mauri et al., 2007). В настоящее время этот препарат вне зарегистрированных показаний (off-label) применяется при таких нарушениях психики, как генерализованные тревожные расстройства, в качестве монотерапии монополярной депрессии, при делирии, психотических симптомах, связанных с деменцией и обсессивно-компульсивном расстройстве. Таким образом, спектр применения кветиапина вышел далеко за рамки, одобренные FDA.

Использование кветиапина при аффективных расстройствах рассмотрено в большом количестве двойных слепых рандомизированных клинических исследований (РКИ). В настоящее время кветиапин является одним из наиболее часто используемых препаратов при биполярных и монополярных расстройствах (López-Muñoz et al., 2013).

Авторами статьи был проведен тщательный поиск в базе данных PUBMED всех РКИ, опубликованных до декабря 2015 г., в которых использовались кветиапин IR или XR у пациентов с депрессивными эпизодами при биполярном и монополярном расстройстве. Среди всех исследований были выбраны РКИ, соответствующие критериям проводимого анализа.

Фармакокинетический профиль кветиапина

Кветиапин относится к группе препаратов производных дибензотиазепина. Выпускается в двух формах: с немедленным (IR) и пролонгированным (XR) высвобождением. При однократном приеме в терапевтических дозах препарат демонстрирует линейную кинетику с периодом полувыведения около 7 часов. Обе формы имеют одинаковую биодоступность. При этом время достижения пика концентрации в плазме крови у кветиапина IR составляет 2 часа, а у кветиапина XR – 5 часов. Для кветиапина XR также характерно более длительное поддержание высокой концентрации в плазме крови. Поэтому для поддержания терапевтических концентраций вполне возможен прием препарата один раз в сутки, в то время как кветиапин IR следует принимать 2 раза в сутки (Mauri et al., 2007; Bui, 2013).

Кветиапин метаболизируется в печени с образованием различных производных, и только 1 % выводится в неизменённом виде с мочой. N-дезалкилкетиапин (норкетиапин) является наиболее важным метаболитом препарата. Норкетиапин образуется за счёт изоэнзимов CYP3A4 системы

цитохрома P450 (López-Muñoz et al., 2013). Из-за отсутствия генетического полиморфизма CYP3A4, какие-либо отличия в метаболизме кветиапина, связанные с расовыми или генетическими признаками, маловероятны. Тем не менее на активность этого изоэнзима влияют некоторые индукторы (карбамазепин, фенитоин), которые увеличивают количество норкветиапина, или ингибиторы (кетоназол, итраконазол, эритромицин и флувоксамин), которые уменьшают его продукцию (Winter et al., 2008; Prieto et al., 2010). У пожилых пациентов и у пациентов, принимающих сопутствующие медикаменты, фармакокинетическая вариабельность была более выражена у кветиапина, чем у норкветиапина, следовательно концентрации норкветиапина были более стабильны (Bakken et al., 2011).

Менее значимый путь метаболизма кветиапина происходит посредством CYP2D6 с образованием 7-гидрокси-кветиапина, который, как предполагается, не имеет фармакологической активности (Fisher et al., 2012), и 7-гидрокси-дезалкил-кветиапина, который обладает фармакологической активностью (Bakken et al., 2012). По данным Mauri et al. (2007), плазматические концентрации кветиапина недостаточно высоки, чтобы обуславливать его действие на рецепторы или его клинические эффекты. По предположениям ученых, активные метаболиты препарата также ответственны за его фармакодинамические характеристики.

Фармакодинамический профиль кветиапина

Основным механизмом, лежащим в основе антипсихотической активности кветиапина, является блокада дофаминовых D_2 -рецепторов мезолимбических нервных путей. Как кветиапин, так и норкветиапин обладают умеренным сродством к D_1 - и D_2 -рецепторам, к тому же первый быстро диссоциирует с D_2 -рецепторами. Это объясняет необходимость приема достаточно высоких доз кветиапина для развития антипсихотического эффекта (Altamura et al., 2012). Тем не менее кветиапин не влияет на регуляцию активности данных рецепторов, что объясняет низкий уровень развития поздней дискинезии при длительной терапии этим препаратом. В нигростриальных и тубероинфундибулярных дофаминергических нервных путях серотонин действует как ингибитор за счет воздействия на $5HT_{2A}$ -рецепторы. Кветиапин и норкветиапин оказывают сильное антагонистическое действие на эти рецепторы, что способствует высвобождению дофамина и обеспечивает низкий уровень экстрапирамидных побочных явлений и гиперпролактинемии (Karur et al., 2000). Большое количество симптомов депрессии, таких как агедония, психомоторная заторможенность, социальное отчуждение и потеря мотивации являются следствием сниженной дофаминовой нейротрансмиссии в префронтальной коре головного мозга. По мнению некоторых ученых, норкветиапин за счет антагонизма с $5HT_{2A}$ - и $5HT_{2C}$ -рецепторами способствует высвобождению

дофамина в префронтальной коре и уменьшает симптомы депрессии у пациентов с аффективными расстройствами (Mundo et al., 2006). Обратный захват дофамина осуществляется белком-переносчиком норадреналина. Кветиапин и норкветиапин потенцируют серотонинергическую передачу нервных импульсов, выступая в роли частичных агонистов $5HT_{1A}$ -рецепторов, которые ассоциируются с антидепрессивными и анксиолитическими эффектами. В частности, норкветиапин обладает высоким сродством к $5HT_{1A}$ -рецепторам, сходным с буспионом и гепироном. Таким образом, он повышает серотонинергическую нейротрансмиссию в нейронах шва ствола головного мозга, а также модулирует $5HT$ активность коры и лимбической системы (Björkholm et al., 2013). Активируя данные рецепторы в гиппокампе, норкветиапин влияет на повышение уровня трофических факторов и активирует регенерацию нервных клеток (Silverstone et al., 2012). Кроме того, он имеет высокое сродство к $5HT_7$ -рецепторам, связь которых с симптомами депрессии и нарушениями циркадных ритмов была доказана экспериментально. Антагонизм норкветиапина по отношению к этим рецепторам способствует проявлению антидепрессивных эффектов кветиапина (Sumegi et al., 2008). При сравнении кветиапина и норкветиапина с антидепрессантами *in vitro*, норкветиапин продемонстрировал такую же активность по отношению к переносчику норадреналина, как и некоторые антидепрессанты, в то время как кветиапин был неактивен.

Ввиду вышесказанного, можно сделать вывод о том, что эффективность кветиапина для уменьшения симптомов депрессии обусловлена, отчасти, фармакологическими свойствами его активного метаболита норкветиапина, который селективно угнетает обратный захват норадреналина, выступает частичным агонистом $5-HT_{1A}$ -рецепторов, а также антагонистом пресинаптических α_2 -, $5-HT_{2C}$ - и $5-HT_7$ -рецепторов (Bortnick et al., 2011).

Монополярная и биполярная депрессия

Клиническая активность кветиапина имеет ряд отличий от других атипичных антипсихотиков, именно поэтому данный препарат достаточно эффективен в лечении биполярной депрессии, БДР и генерализованного тревожного расстройства (ГТР) (Suppes et al., 2008). Длительное время атипичные антипсихотики были запрещены для использования в терапии БАР, поскольку считалось, что они могут спровоцировать симптомы депрессии. Однако в последних исследованиях было установлено, что такие препараты, как кветиапин, арипипразол и луразидон можно применять в лечении обеих фаз БАР (Riedel et al., 2011). Сродство данных препаратов к различным $5HT$ -рецепторам оказывает значительное действие на их нормотимические свойства. Связываясь с этими рецепторами они, так же как литий, изменяют передачу сигналов по внутриклеточным путям и активность фактора роста нервов (Rush, 2010; Connolly et al., 2011).

Наблюдая за пациентами с БАР, клиницисты определили, что у них чаще всего проявляются симптомы депрессии, нежели мании (Bakken et al., 2011). При этом депрессия может быть в виде большого депрессивного эпизода, требующего госпитализации, или хронической с подпороговой симптоматикой, а также другими симптомами, такими как тревожность, соматические жалобы, злоупотребление различными веществами и т.д. Поэтому очень важно подобрать оптимальное лечение для депрессивной фазы БАР. Данные ряда исследований показали, что в этом случае эффективной может быть монотерапия кветиапином. Рекомендуемая схема дозировки кветиапина при депрессивных эпизодах: 1-й день – 50 мг, 2-й – 100 мг, 3-й день – 200 мг, 4-й и последующие 300 мг. При БДР кветиапин рекомендуется в качестве дополнительной терапии по следующей схеме: 1-й день – 50 мг, 2-й – 100 мг, 3-й и 4-й – 150 мг, рекомендуемая дневная доза составляет 150-300 мг.

Клинические данные

Mauri et al. в своем обзоре рассмотрели рандомизированные клинические исследования (РКИ) и открытые исследования за последние 13 лет, в которых изучалась эффективность кветиапина при депрессии в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами.

В исследовании Sajatovic et al. (2002) сравнивались эффективность и безопасность кветиапина и рисперидона для лечения психоза у пациентов в амбулаторных условиях. Исследование было многоцентровым, открытым, рандомизированным длительностью 4 месяца. Пациентов разделили на две группы, в которых 554 пациента принимали кветиапин, а 175 – рисперидон. Оба препарата имели гибкий режим дозировки, средние дозы на 16-й неделе исследования составили 318 мг кветиапина и 4,4 мг рисперидона. Улучшение по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D) наблюдалось в обеих группах, однако у пациентов, принимавших кветиапин, результаты были лучше ($p = 0,0015$), что дает основания считать препарат эффективным для лечения симптомов депрессии у пациентов с психозами.

Calabrese et al. (2005) изучали эффективность кветиапина для лечения депрессии при БАР. В исследовании приняли участие 542 пациента с БАР I ($n = 360$) и II ($n = 182$) типов, которые были рандомизированы в группы приема кветиапина (300-600 мг/сут) и плацебо. Кветиапин в более высокой дозировке продемонстрировал статистически достоверное улучшение общего количества баллов по шкале Монтгомери-Асберг (MADRAS), по сравнению с плацебо, начиная с первой недели лечения. В конце исследования процент пациентов, ответивших на лечение, в группах приема кветиапина (300 и 600 мг/сут) составил 58,2% и 57,6% соответственно, по сравнению с 36,1% в группе плацебо. У 52,9% пациентов из группы приема кветиапина наступила ремиссия ($MADRAS \leq 12$), по сравнению с 28,4% в группе плацебо. Таким образом, была продемонстрирована

эффективность и безопасность монотерапии кветиапином при биполярной депрессии.

В 2006 г. Hirschfeld et al. провели исследование, в котором изучали влияние монотерапии кветиапином на симптомы тревоги при биполярной депрессии. В исследовании приняли участие 539 лиц с БАР I ($n = 358$) и БАР II ($n = 181$) типов. Пациенты были разделены на группу приема кветиапина (300-600 мг/сут) и плацебо. У лиц, принимающих обе дозировки препарата, отмечалось значительное улучшение общего количества баллов по шкале Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A) по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). У пациентов с БАР I типа препарат снизил показатели тревоги и напряженности по шкале HAM-A, психической и соматической ее подшкалам, а также показатели внутренней напряженности шкалы MADRS, пунктам психической (но не соматической) тревоги шкалы HAM-D ($p < 0,001$). У пациентов с БАР II типа применение кветиапина спровоцировало повышение баллов тревоги по шкале HAM-A, внутренней напряженности по шкале MADRS и психической тревоги по шкале HAM-D ($p < 0,01$). В конце исследования, авторы пришли к заключению, о том, что монотерапия кветиапином для лечения симптомов тревоги при БАР I типа достаточно эффективна, а также о необходимости дальнейшего исследования влияния препарата на пациентов с БАР II типа.

Целью исследования Milev et al. (2006) было изучить долгосрочную эффективность и безопасность кветиапина, который применялся в качестве дополнительной терапии у пациентов с биполярной депрессией в дозировке не менее 400 мг/сут. По данным, полученным в конце исследования, у пациентов было выявлено снижение показателей по шкале HAM-D с 27,2 до 12,1 и по шкале общего клинического впечатления (CGI) с 4,7 до 2. Таким образом, авторы сделали вывод, что препарат хорошо переносится и дает дополнительное преимущество при добавлении его в схему лечения пациентам с биполярной депрессией.

В РКИ, проведенном Endicott et al. (2007) с участием 542 пациентов с БАР I и II типов, оценивалось влияние монотерапии кветиапином в дозировке 300-600 мг/сут на качество жизни пациентов. Было установлено, что прием обеих дозировок существенно улучшал качество жизни пациентов по сравнению с плацебо, начиная с 4-й недели и до конца исследования (8-я неделя). Также препарат повышал качество сна по сравнению с плацебо. По мнению авторов, поскольку улучшение качества жизни может повысить приверженность пациентов к лечению, то этот показатель следует учитывать при проведении дальнейших клинических исследований у пациентов с биполярной депрессией.

Baune et al. (2007) изучали эффективность комбинированной терапии антидепрессантами (венфлаксином, эсциталопрамом) и кветиапином с гибким режимом дозирования при БДР с акцентом на такие показатели, как двигательная активность, дневная сонливость и качество сна. Авторы пришли к выводу,

что кветиапин имеет независимое положительное влияние на симптомы депрессии, двигательную активность и сон, и его комбинация с антидепрессантами может оптимизировать лечение симптомов депрессии.

Vieta et al. (2007) исследовали эффективность и безопасность монотерапии кветиапином у пациентов с БАР I и II типов с быстрой сменой фаз. Кветиапин в дозировке 300-600 мг/сут значительно улучшал показатели по шкалам MADRS ($p < 0,001$), HAM-D, HAM-A, а также Питтсбургского опросника качества сна (PSQI) и опросника по удовлетворенности качеством жизни. Таким образом, монотерапия кветиапином оказалась эффективной и безопасной для краткосрочного применения у пациентов, страдающих БАР с быстрой сменой фаз.

Эффективность и безопасность монотерапии кветиапином симптомов депрессии у пациентов с БАР II типа изучали Suppes et al. (2010). Они провели ретроспективный анализ данных, полученных из двух 8-недельных РКИ. Первичным критерием оценки было изменение общего количества баллов по шкале MADRS от исходного уровня. Прием кветиапина в дозировке 300 мг/сут ($n = 107$) и 600 мг/сут ($n = 106$) показал существенное улучшение по сравнению с плацебо ($n = 108$) уже начиная с первой недели и до конца исследования. Также наблюдалась положительная динамика показателей по шкалам HAM-D, HAM-A и CGI. В целом, результаты данного ретроспективного анализа дают основание предположить, что монотерапия кветиапином является более эффективной, нежели плацебо, для лечения острых депрессивных эпизодов у пациентов с БАР II типа.

Похожее исследование было проведено Weisler et al. (2008), в котором оценивалась эффективность монотерапии кветиапином депрессивных эпизодов у пациентов с БАР I типа. Эта публикация носила характер ретроспективного анализа исследования BipOLar DEpRession (BOLDER). В комбинированной когорте пациентов с эпизодами депрессии при БАР I типа лечение кветиапином значительно улучшило показатели по шкале MADRS по сравнению с плацебо, начиная с первой недели и до конца исследования (8-я неделя).

В 2010 г. в другом 8-недельном РКИ Suppes et al. (2010) оценивали эффективность XR формы кветиапина при биполярной депрессии. Пациенты были рандомизированы для приема 300 мг кветиапина XR ($n = 133$) или плацебо ($n = 137$). Среднее изменение общего количества баллов по шкале MADRS на 8-й неделе исследования составило -17,4 в группе приема кветиапина XR; -11,9 в группе плацебо ($p < 0,001$). Процент ответивших на лечение ($\geq 50\%$ снижение общего количества баллов по шкале MADRS) и достигших ремиссии (общее количество баллов по шкале MADRS ≤ 12) был значительно выше в группе приема кветиапина, нежели в группе плацебо. Поскольку кветиапин XR снижал уровень проявления ключевых симптомов депрессии, авторами был сделан вывод об эффективности кветиапина

в этой форме выпуска для лечения острых депрессивных эпизодов при БАР.

В исследовании Young et al. (2013) сравнивалась эффективность и безопасность монотерапии кветиапином и литием большого депрессивного эпизода при БАР по сравнению с плацебо. Среднее изменение общего количества баллов по шкале MADRS на 8-й неделе исследования составило -15,4 в группе приема кветиапина в дозе 300 мг/сут и -6,1 в дозе 600 мг/сут, -13,6 – лития и -11,8 – плацебо. Кветиапин в дозировке 600 мг/сут был статистически значимо эффективнее лития и снижал общее количество баллов по шкале MADRS. Также у пациентов в группах приема кветиапина, отмечалось улучшение состояния в сравнении с плацебо по шкалам HAM-D, CGI и HAM-A. Авторы пришли к выводу, что кветиапин в дозировке 300 и 600 мг/сут более эффективен, нежели плацебо для лечения острых депрессивных эпизодов при БАР. Литий не показал статистически значимых отличий по основным показателям по сравнению с плацебо.

Mc Elroy et al. (2010) изучали эффективность и безопасность монотерапии кветиапином и пароксетином большого депрессивного эпизода у пациентов с БАР. Среднее изменение общего количества баллов по шкале MADRS на 8-й неделе исследования составило -16,19 баллов при приеме кветиапина в дозе 300 мг/сут и -16,31 в дозе 600 мг/сут, -13,76 – пароксетина и -12,60 – для плацебо. Кветиапин в обеих дозировках продемонстрировал более выраженное улучшение по шкалам MADRS и HAM-D, нежели пароксетин. Количество случаев развития мании / гипомании во время лечения было ниже в группе приема кветиапина, нежели в группах пароксетина и плацебо.

Целью исследования Ketter et al. (2010) было оценить эффективность кветиапина, назначенного больным в лечебных учреждениях для терапии симптомов БАР. Средняя продолжительность лечения кветиапином составила 385 дней, а средняя дневная доза – 196 мг/сут (половина пациентов принимала 75 мг/сут). У 38,5% больных длительность приема кветиапина составила в среднем 328 дней без дополнительной психотропной терапии. У 22,9% терапия продолжалась в среднем 613 дней и при этом спустя 113 дней возникала необходимость в дополнительном препарате, зачастую для купирования симптомов депрессии. Не считая седативного эффекта, кветиапин хорошо переносился пациентами. Авторы пришли к выводу, что полученные данные – умеренный (38,5% спустя 385 дней) процент отмены кветиапина на амбулаторном этапе и отсутствие необходимости в дополнительном препарате – может свидетельствовать о его эффективности у пациентов в лечебных учреждениях.

Weisler et al. (2008) проанализировали эффективность и безопасность поддерживающей терапии кветиапином по сравнению с переходом на литий или плацебо у пациентов с БАР I типа. Пациенты в с установленным диагнозом БАР I типа и недавним

эпизодом мании, депрессивным или смешанным эпизодом получали 300-800 мг/сут кветиапина в течение 4-24 недель. После стабилизации состояния пациенты были рандомизированы в группы приема кветиапина, плацебо или лития (0,6-1,2 мэкв/л). Из 2438 больных, которые прошли открытую фазу, 1226 (50,3%) были включены во вторую двойную слепую фазу исследования. Время до наступления рецидива любого из аффективных эпизодов было существенно больше в группах приема кветиапина и лития, нежели в группе плацебо ($p < 0,0001$). У пациентов, состояние которых стабилизировалось при приеме кветиапина, поддерживающая терапия оказалась статистически значимо эффективней для предотвращения эпизодов мании, депрессии и других аффективных эпизодов по сравнению с плацебо. Поддерживающая терапия литием также была эффективной для предотвращения эпизодов мании и депрессии.

Kim et al. (2014) в 8-недельном исследовании сравнивали эффективность монотерапии кветиапином XR и литием пациентов с симптомами депрессии и расстройств сна у 42 пациентов с биполярной депрессией. В обеих группах наблюдалось улучшение по шкале HAM-D, однако, процент ремиссий в группе приема кветиапина XR был значительно выше, нежели в группе приема лития. Также отмечалось существенное улучшение по показателям PSQI на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й и 8-й неделях исследования, а также эффективность сна – на 6-й и 8-й неделях. Кроме того, снизилось количество эпизодов пробуждения после засыпания на 8-й неделе. Основываясь на полученных данных, авторы пришли к заключению, что монотерапия кветиапином XR симптомов депрессии при БАР более эффективна, нежели монотерапия литием, а также, что прием кветиапина XR улучшает субъективные и объективные показатели качества сна у больных с биполярной депрессией.

Безопасность и переносимость

Как отмечают Mauri et al., кветиапин, как правило, достаточно хорошо переносился пациентами. В большинстве исследований у участников не наблюдалось значительной прибавки в весе, однако в клинической практике иногда встречалось. Также не было

зарегистрировано экстрапирамидных или антихолинэргических побочных эффектов.

Mc Elroy et al. (2010) в двойном слепом контролируемом плацебо исследовании сравнивали эффективность и безопасность монотерапии кветиапином и пароксетином большого депрессивного эпизода у пациентов с БАР. Наиболее частыми побочными эффектами в группах приема кветиапина (300 и 600 мг) были сухость во рту, сонливость, седативный эффект и головокружение, а в группе приема пароксетина: сухость в орту, седативный эффект, головная боль, бессонница и рвота.

В группах приема кветиапина частота развития мании / гипомании во время лечения была ниже, чем в группах приема пароксетина и плацебо. Более значительная прибавка в массе тела происходила в обеих группах приема кветиапина (9 и 11 % соответственно), нежели в группах пароксетина (3 %) или плацебо (4 %). Что касается лабораторных параметров, то кветиапин не вызывал никаких существенных изменений в течение 8 недель исследования, однако по сравнению с исходными показателями наблюдалось более выраженное колебание уровней триглицеридов и инсулина в группах приема кветиапина и плацебо, нежели в группе приема пароксетина.

Выводы

Кветиапин является многофункциональным препаратом благодаря своей способности модифицировать норадренергическую, серотонинергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию. Эти эффекты опосредованы как основным действующим веществом, так и активным метаболитом – норкветиапином.

По мнению авторов, монотерапия кветиапином острой биполярной депрессии имеет преимущества перед антидепрессантами в плане предотвращения смены фаз. Доказательства эффективности монотерапии кветиапином дают основание рассматривать его в качестве препарата первой линии для лечения острой фазы и поддерживающей терапии биполярной депрессии.

Подготовила *Лариса Калашник*

①