

К вопросу о применении Кветипента при шизоаффективных заболеваниях

В.И. Максимов

ПНД № 21, Москва

Как известно, кветиапин, обладая умеренной психотропной активностью, вызывает наименьшее побочное действие среди атипичных антипсихотиков (АА). Он безопасен (сравнительно безопасен) для женщин и не дает широкий спектр эндокринных побочных явлений, таких как гиперпролактинемия и сахарный диабет II типа.

Широкий спектр действия кветиапина охватывает одновременно разнополюсную симптоматику: действует в континууме от маниакальных до депрессивных симптомов и охватывает весь спектр психопатологических расстройств от позитивных до негативных.

Несмотря на умеренное воздействие на психоз, кветиапин оказывает немедленный седативный эффект и, редуцируя фактор враждебности, быстро возвращает пациентов в социум.

Кветиапин не имеет нозологических границ и может применяться при различных состояниях от психоза до пограничных состояний, от алкоголизма до неврологии.

Наконец, кветиапин может использоваться в качестве монотерапии.

Сравнительные испытания показали, что кветиапин не уступает типичным нейролептикам (ТН), таким как галоперидол и хлорпромазин, по влиянию на показатели тяжести психических нарушений, продуктивную симптоматику, а также вероятность достижения результатами мета-анализа этих испытаний [1–6].

Препарат отличается высокой биологической усвояемостью вне зависимости от пола и возраста, быстрым наступлением терапевтического эффекта, отсутствием кумуляции, возможностью применения в адекватных соматическому состоянию дозировках при пожилom возрасте и заболеваниях паренхиматозных органов легкой и средней степеней тяжести [7, 8].

Механизм действия кветиапина основан на блокаде серотонинергических (5-НТ_{1А}, 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2С}), дофаминергических (D₁, D₂, D₃, D₄), адренергических (α_1 , α_2), антигистаминовых (H₁) рецепторов. Он почти не обладает сродством к мускариновым холинэргическим рецепторам (M₁) и интактен к бензодиазепиновым и ГАМК рецепторам. Аффинитет кветиапина ранжируется по убыванию следующим образом: H₁ > α_1 > 5-НТ_{2А} > α_2 > D₂ > 5-НТ_{1А} > D₁ > 5-НТ_{2С} > D₃ > D₄ > M₁, где H₁ и группа α (особенно α_1) ответственные за неспецифический седативный эффект, группа 5-НТ (особенно 5-НТ_{2А}) – за влияние на негативную симптоматику, D (особенно D₂) – за антипсихотическое нейролептическое и соответственно экстрапирамидное действие. В соответствии с результатами позитронной эмиссионной томографии действие кветиапина на серотониновые 5-НТ₂ и допаминовые D₂ рецепторы продолжается до 12 часов [9–13].

Применение кветиапина начинается с 50 мг с титрованием по 50 мг шагом в один день до достижения положительного эффекта, в интервале от 300 мг до 800 мг и более. Однако высший, летальный порог дозировки препарата не известен. Например, описан случай однократного приема 3000 мг препарата без необ-

ратимых последствий, а побочные явления в этом случае – гипотензия, тахикардия, сомноленция – исчезли через сутки [1, 12].

При острых состояниях (шизофрения и заболевания шизофренического спектра) использование кветиапина достоверно показало, на основе оценок по шкалам PANSS и CGI, выраженную редукцию психотических расстройств, не уступающую действию ТН. При этом характерно, что в течение первой недели наступало антипсихотическое действие с нивелированием возбуждения, агрессии, враждебности, на протяжении 2–8-й недели ослабевала галлюцинаторно-параноидная и аффективная симптоматика, а начиная с 8-й недели происходило становление ремиссии или значительное ослабление течения процесса. Особенностью воздействия на параноидную симптоматику являлось преимущественное уменьшение бредовых компонентов, тогда как галлюцинаторные расстройства, особенно вербальный галлюциноз, в меньшей степени подвергались редукции. На завершающих стадиях отмечался «социализирующий» эффект. По сравнению с другими АА (оланзапин, рисперидон) кветиапин обнаруживал опережающий начальный антипсихотический эффект, в дальнейшем действие сравниваемых АА или становилось статистически неразличимым, или другие АА проявляли большую активность в лечении параноидной симптоматики. Назначение кветиапина происходило путем увеличения дозы на 50 мг в день либо, в наиболее острых случаях, быстрым наращиванием дозировок за 3–4 дня: 200–400–600–800 мг или 300–600–900 мг [14–21].

Кветиапин используется и при лечении пограничных психических расстройств. Речь идет о панических атаках, обсессивно-фобических, тревожных, сенесто-ипохондрических, субдепрессивных, личностных нарушениях. В дозах от 50 до 300 мг препарат оказывает прежде всего седативное действие, затем по убывающей антиагрессивное, анксиолитическое, антидепрессивное, антиобсессивное действие. Как и в психотических случаях, кветиапин обнаруживал опережающий, по сравнению с ТН и сильными АА, эффект с рекордной скоростью наступления терапевтического эффекта [22–25].

Эффективность длительного применения кветиапина в ремиссии, по данным рандомизированных исследований, при поддерживающих дозах в среднем 250 мг, является достаточно достоверным. Причем сравнение с эффектом оланзапина, назначаемого при тех же состояниях, не показало различий по всем пунктам, за исключением более выраженного антидепрессивного действия кветиапина [26].

Рандомизированные контролируемые исследования показали эффективность кветиапина в монотерапии как при мании, так и при депрессии. Это единственный АА, одобренный в США FDA для монотерапии (300–600 мг/сут) острой мании и биполярной депрессии. У пациентов с депрессией и манией дозы 300–600 мг/сут были одинаково эффективны [27–37].

Официальное применение кветиапина в России пока позиционируется как средство для лечения острых и хронических психозов различной этиологии,

острых маниакальных эпизодов при биполярных нарушениях.

В наших условиях (ПНД № 21, Москва) на протяжении года находилось на лечении кветиапином 15 больных в возрасте от 23 до 60 лет (5 мужчин и 10 женщин). По нозологии они распределялись следующим образом: рекуррентная шизофрения с маниакально-бредовыми приступами – 7 человек, рекуррентная шизофрения с депрессивно-бредовыми приступами – 3, большое аффективное расстройство (МДП) I типа – 2 и большое аффективное расстройство II типа (маниакальные состояния) – 3. Пятеро состояли в браке, остальные проживали с родственниками (4) или были одиночки (6).

Все имели высшее образование, 13 продолжали работать в рамках своей профессии, один пациент имел III группу инвалидности и еще один – II группу.

По клиническому состоянию больные характеризовались полной ремиссией – 9 человек и неполной, тимопатической ремиссией – 6.

Доза кветиапина составляла от 100 до 500 мг в сутки. Восемь пациентов получали кветиапин в качестве монотерапии, остальные нормотимики – карбамазепин (2) и ламотриджин (5) в обычной дозировке 300 мг в сутки. За время лечения госпитализировались трое больных, остальные оставались на амбулаторной поддерживающей терапии. Характерно, что госпитализации подвергались пациенты с поддерживающей терапией кветиапином в дозе менее 400 мг в сутки и отсутствием в лечении нормотимика.

Основной проблемой в лечении оригинальным кветиапином (Сероквелем) было нарушение режима приема терапии вследствие высокой стоимости данного препарата, что приводило к временному ухудшению состояния и возникновению или обострению аффективных расстройств. Это сопровождалось появлением дискомфорта, временной нетрудоспособностью и жалобами родственников на изменение поведения больных. Из-за финансового положения больные не могли своевременно купить лекарство и снижали дозировки оригинального препарата, растягивая его на период времени, предшествующий появлению возможности возобновления регулярной терапии.

Были проанализированы фармакоэкономические показатели разных торговых наименований кветиапина в наиболее популярной дозировке 0,2 № 60 – Сероквеля (АстраЗенка, Великобритания) и Кетилепта (Эгис, Венгрия). По данным 34-го пересмотра Государственного Реестра цен на лекарственные средства от 15.04.2010, оригинальный кветиапин был зарегистрирован по цене 3962,70 руб., а цена Кетилепта была на 42 % ниже – 2302,83 руб., что гарантирует большую доступность для пациентов.

Данные аптечных предприятий на 30.10.2010 демонстрировали несколько иную картину. Так, цена оригинального кветиапина ранжировалась от 4500 до 4685 руб. (первые 10 предложений, в среднем 4593 руб.), стоимость Кетилепта составляла от 2100 до 2474 руб. (первые 10 предложений, в среднем 2287 руб.). На основании этих данных Кетилепт оказался доступнее оригинального кветиапина уже на 50 %.

В целях облегчения экономического положения больных и достижения стабильного режима приема кветиапина шестеро больных были переведены с терапии оригинальным кветиапином на Кетилепт. Доза препарата составляла 400 мг в сутки с двукратным приемом по 200 мг утром и вечером. В дополнение к Кетилепту четыре человека получали ламотриджин (Ламиктал) в дозе 300 мг в сутки по 100 мг три раза в день.

Шесть пациентов (трое мужчин и три женщины) в возрасте от 35 до 45 лет были с сохранной трудоспособностью. Состояние четырех человек характеризовалось полной ремиссией, двоих – ремиссией с незначительными аффективными (гипертимными)

расстройствами. Длительность лечения Кетилептом составляла не менее шести месяцев.

Переход на Кетилепт осуществлялся одномоментно. Несмотря на некоторые сомнения пациентов, связанные с изменением наименования препарата, объективная клиническая картина не претерпела заметных изменений. Состояние оставалось стабильным, жалобы отсутствовали, родственники не замечали изменений в поведении больных. Они продолжали работать, обострения и госпитализации отсутствовали, качество жизни не менялось.

В двух случаях происходили кратковременные попытки обратного перехода на оригинальный кветиапин по субъективным причинам. В одном случае это было возвращение на две недели два раза, в другом – на три недели один раз. Взаимная перемена препаратов не сказывалась на состоянии больных, в конечном итоге они останавливались на более выгодном лекарственном средстве – Кетилепте.

Другие исследования применения Кетилепта подтверждают его высокую клиническую эффективность [38].

ВЫВОДЫ

1. В результате исследований не было обнаружено значимых различий в клинической эффективности между препаратами Кетилепт и Сероквель.
2. Возможен одномоментный переход с одного препарата на другой без ухудшения клинической картины.
3. Месячная стоимость эффективной поддерживающей терапии в дозе 400 мг в сутки составляет 4593 руб. для оригинального кветиапина и 2287 руб. для Кетилепта.
4. При равной клинической эффективности двух торговых наименований лечение Кетилептом обходится в два раза дешевле.

Литература

1. Arvanitis L.A., Miller B.G. (The Seroquel Trial 13 Study Group): Multiple fixed doses of «Seroquel» (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo // Biol. Psychiatry. 1997. Vol. 42. P. 233–246.
2. Copolov D.L., Link C.G., Kowalczyk B. Amulticentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204, 636, «Seroquel») and haloperidol in schizophrenia // Psychol. Med. 2000. Vol. 30. P. 95–105.
3. Peuskens J., Link C.G. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia // Acta Psychiatr. Scand. 1997. Vol. 96. P. 265–273.
4. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // Br. Med. J. 2000. Vol. 321. P. 1371–1376.
5. Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W. Newgeneration antipsychotics versus low- potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2003. Vol. 361. P. 1581–1589.
6. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D., Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials // Schizophr Res. 1999. 35. P. 51–68.
7. Реестр лекарственных средств. М., 2008.
8. Калинин В.В. Сероквель – атипичный нейролептик: особенности психотропного эффекта и показания // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3. № 5.
9. Калинин В.В. Сероквель – атипичный нейролептик: особенности психотропного эффекта и показания // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3. № 5.
10. Мазо Г.Э. Влияние терапии Сероквелем на депрессивную симптоматику в структуре шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. Т. 5. № 6.
11. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002. 624 с.
12. Pollack P.T., Zbuk K. Quetiapine fumarate overdose: clinical and pharmacokinetic lessons from extreme conditions // Clin Pharmacol Ther. 2000. Vol. 68. № 1. P. 92–97.

13. Ястребов Д.В. Клиническое применение препарата Сероквель // Фарматека (Неврология, Психиатрия). 2005. Вып. 17. № 112.
14. Кинкулькина М.А. Атипичный антипсихотик Кветиапин при лечении острых психотических состояний у больных эндогенными заболеваниями – сравнительное исследование // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. № 5. С. 232–235.
15. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, Кветиапина, клозапина и галоперидола) // Новые достижения в терапии психических заболеваний. М. 2002. С. 82–94.
16. Bobes J., Garcia-Portilla M.P., Saiz P.A. et al. High degree of tolerability for monotherapy with high doses of quetiapine: a case report // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 63. P. 1048–1049.
17. Ganesan S., Levy M., Bilsker D. Effectiveness of quetiapine treatment of aggressive psychosis in the emergency psychiatric setting: a naturalistic pilot study. American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, California, San Francisco, USA, 17–22 May 2003.
18. King D.J., Link C.G.G., Kowalck B. A comparison of bd and td dose regimens of quetiapine (Seroquel) in the treatment of schizophrenia // Psychopharmacology. 1998. Vol. 137. P. 139–146.
19. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В., Дороднова А.С., Белокурова Е.А., Мовина Л.Г. Помощь больным шизофренией с первыми психотическими эпизодами: применение Кветиапина // Социальная и клиническая психиатрия. 2004. № 3. С. 69–72.
20. Arango C., Bobes J. Managing acute exacerbation of schizophrenia: focus on quetiapine // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20, № 5. P. 19–26.
21. Sprague D.A., Loewen P.S., Raymond C.B. Selection of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia // Ann. Pharmacother. 2004. Vol. 38. № 2. P. 313–319.
22. Бурлаков В.А., под рук. М.Ю. Дробизева. К проблеме лечения шизофрении, протекающей с сенестоипохондрическими нарушениями (опыт применения Сероквеля) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. Т. 5. № 2.
23. Ильина Н.А. Терапия шизофрении и шизоаффективных расстройств: опыт применения кветиапина (Сероквеля) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. Т. 7. № 1.
24. Мазо Г.Э. Влияние терапии Сероквелем на депрессивную симптоматику в структуре шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. Т. 5. № 6.
25. Hilger E., Barnas Ch., Kasper S. Quetiapine in the Treatment of Borderline Personality Disorder // World Journal of Biological Psychiatry. 2003. Vol. 4. P. 42–44.
26. Mullen J., Jibson M.D., Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study // Clin. Ther. 2001. Vol. 23. P. 1839–1854.
27. Fountoulakis K.N., Vieta E., Siamouli M., Valenti M., Magiria S. Oral T., Fresno D., Giannakopoulos P., Kaprinis G.S. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder // Annals of General Psychiatry. 2007. Vol. 6. № 27. P. 10.1186/1744-859X-6-27.
28. APA: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. American Psychiatric Association // Am. J. Psychiatry. 1994. Vol. 51(12 Suppl). P. 1–36.
29. APA: American Psychiatric Association releases treatment guideline for bipolar disease // Am. Fam. Physician. 1995. Vol. 51. № 6. P. 605–1606.
30. Yatham L.N., Paulsson B., Mullen J., Vagero A.M. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania // J. Clin. Psychopharmacol. 2004. Vol. 24. № 6. P. 599–606.
31. Vieta E., Mullen J., Brecher M., Paulsson B., Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies // Curr. Med. Res. Opin. 2005. Vol. 21. № 6. P. 923–934.
32. McIntyre R.S., Brecher M., Paulsson B., Huizar K., Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania – a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial // Eur. Neuropsychopharmacol. 2005. Vol. 15. № 5. P. 573–585.
33. Endicott J., Rajagopalan K., Minkwitz M., Macfadden W. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvements in quality of life // Int. Clin. Psychopharmacol. 2007. Vol. 22. № 1. P. 29–37.
34. DelBello M.P., Kowatch R.A., Adler C.M., Stanford K.E., Welge J.A., Barzman D.H., Nelson E., Strakowski S.M. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 2006. Vol. 45. № 3. P. 305–313.
35. Cookson J., Keck P.E. Jr., Ketter T.A., Macfadden W. Number needed to treat and time to response/remission for quetiapine monotherapy efficacy in acute bipolar depression: evidence from a large, randomized, placebo-controlled study // Int. Clin. Psychopharmacol. 2007. Vol. 22. № 2. P. 93–100.
36. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Macfadden W., Minkwitz M., Ketter T.A., Weisler R.H., Cutler A.J., McCoy R., Wilson E., Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression // Am. J. Psychiatry. 2005. Vol. 162. № 7. P. 1351–1360.
37. Bowden C.L., Grunze H., Mullen J., Brecher M., Paulsson B., Jones M., Vagero M., Svensson K. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder // J. Clin. Psychiatry. 2005. Vol. 66. № 1. P. 111–121.
38. Чабан О.С., Хаустова Е.А. Рациональный подход к терапии шизофрении и шизоаффективных расстройств // Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия. 2008. № 6. Вып. 11.