

Министерство здравоохранения
Республики Казахстан
Республиканский научно-практический центр психиатрии,
психотерапии и наркологии

С.А. Алтынбеков, Г.М. Кульярова, М.Ш. Джамантаева,
А.С. Субханбердина, Г.А. Джолдыгулов

КВЕТИАПИН (СЕРОКВЕЛЬ): СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ШИЗОФРЕНИИ
(аналитический обзор)

Методические рекомендации

Алматы, 2010

Министерство здравоохранения
Республики Казахстан
Республиканский научно-практический центр психиатрии,
психотерапии и наркологии

Утверждены и одобрены к печати
Республиканским центром
инновационных технологий
медицинского образования и
науки. Протокол №3 от 30.03.2010

С.А. Алтынбеков, Г.М. Кудырова, М.Ш. Джамантаева,
А.С. Субханбердин, Г.А. Джолдыгулов

**КВЕТИАПИН (СЕРОКВЕЛЬ): СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ШИЗОФРЕНИИ
(аналитический обзор)**

Методические рекомендации

Алматы, 2010

Методические рекомендации разработаны сотрудниками Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии МЗ РК (РНПЦ ПИН): д.м.н. С.А.Алтынбековым, д.м.н., профессором Г.М. Кудьяровой, к.м.н., доцентом М.Ш.Джамантаевой, д.м.н., профессором А.С. Субханбердиной, к.м.н. Г.А. Джолдыгуловым

Рецензенты:

1.Н.Т.Измаилова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии Алматинского государственного института усовершенствования врачей.

2. М.А.Асимов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой коммуникативных науок, основ психотерапии, общей и медицинской психологии Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д.Асфендирова.

Методические рекомендации рассмотрены на заседании Ученого Совета Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии МЗ РК и рекомендованы к печати (председатель-зам. директора РНПЦ ПИН, к.м.н. Распопова Н.И.). Протокол № 6 от 08.06. 2009г

Аннотация

В методических рекомендациях представлен аналитический обзор литературы о новом атипичном антидепрессантном препарате изетиагли (серокисль), приводятся практические рекомендации по применению препарата в психиатрической практике.

Методические рекомендации предназначены для врачей- психиатров, наркологов.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ

ААП – атипичные антидепрессанты

ЭПС – экстрапирамидные побочные симптомы

BPRS - Brief Psychiatric rating Scale — Краткая психиатрическая оценочная шкала

PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale - Шкала позитивных и негативных синдромов

SANS - Scale for the Assessment of negative symptoms - Шкала оценки негативных симптомов

МКБ-10 - Международная классификация болезней 10 пересмотр

DSM-IV - американское диагностическое и статистическое руководство 4 пересмотра

DSM-III-R - американское диагностическое и статистическое руководство 3 пересмотра

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
Краткая информация о препарате кветиапине (сероквель).....	7
Кветиапин и его влияние на основные симптомы шизофрении	19
Эффективность при лечении положительных (продуктивных) симптомов шизофрении 19	
Эффективность при лечении негативных симптомов шизофрении.....	15
Эффективность при лечении когнитивных нарушений при шизофрении.....	16
Эффективность при лечении депрессивных симптомов шизофрении.....	17
Влияние кветиапина на агрессию в ранках шизофрении	18
Применение кветиапина у больных резистентной шизофренией	20
Режим назначения кветиапина.....	21
Применение кветиапина при лечении шизофрении в позднем возрасте	26
Заключение	28
Список использованных источников	29

ВВЕДЕНИЕ

Лечение больных шизофренией представляет собой одну из актуальных и сложных проблем современной психиатрии. Ключевым фактором успешного управления шизофренией является выбор адекватного лечения, подбор эффективного и безопасного психотропного препарата для больного. Если следовать принципам монотерапии, когда отдается предпочтение одному из множества препаратов, то решить эту задачу представляется крайне затруднительным.

Многочисленные классификации психотропных соединений призваны дать практическим врачам определенные ориентиры в выборе препаратов [3,11,12]. Как показывает клинический опыт, в реальных условиях метод "проб и ошибок" и полиграфмазия продолжают оставаться основными. Вместе с тем, уже сделав выбор психотропного средства, врач при курации больных шизофренией сталкивается с объективными трудностями, возникающими даже при попытке лечения "свежих", впервые заболевших. К числу основных затруднений при лечении больных шизофренией относятся: непредсказуемость наступления терапевтического эффекта нейролептиков; развитие побочных эффектов, терапевтическая резистентность [32]. Известно, что примерно 25-30% впервые заболевших больных шизофренией не реагируют на первый из примененных классических нейролептиков. Это заставляет врача назначать другой препарат, либо прибегать к полиграфмазии. В последнем случае врач фактически лишается возможности активно управлять лечебным процессом и не учитывает до конца особенности совместной фармакокинетики различных препаратов.

Развитие аддикции тоже нередкое явление, когда ранее эффективное лечение перестает быть действенным. Это обстоятельство требует повышением доз или применения новых препаратов. У части больных наступает полная толерантность к психофармакотерапии, когда необходимо проведение противорезистентных мероприятий.

В определенной мере проблема гетерогенности терапевтического эффекта у больных шизофренией обусловлена тем, что на сегодняшний день отсутствуют устоявшиеся представления о закономерностях сочетания продуктивной и негативной симптоматики при этом заболевании. В этой связи можно полагать, что отсутствие должного лечебного эффекта классических нейролептиков у части больных шизофренией обусловлено высокой выраженностью негативной (дефицитарной) симптоматики, против которой традиционные нейролептики часто бывают бессильными [34].

Не менее серьезные трудности связаны с переносимостью препаратов, развитием побочных эффектов в виде острых дистонических реакций, экстрапирамидных побочных симптомов (ЭПС), последний повышения уровня пролактина в плазме крови, соматических нарушений со стороны различных органов и систем, токсико-аллергических реакций, а также фармакогенной депрессии.

Следует отметить, что депрессивные состояния той или иной степени тяжести встречаются после минования острой психотической симптоматики примерно у 25% больных шизофренией. Опыт клинического применения уже первого атипичного средства – аминазина, как и других «классических» нейролептиков привел к выделению, как неврологических побочных эффектов терапии, так и формированию понятия «аминазиновая депрессия» [13].

Согласно более поздним публикациям, в которых исследуются аспекты безопасности использования атипичных антипсихотических средств, явления депрессивного круга рассматриваются в качестве вероятных последствий применения этих препаратов, приводящих к частому развитию нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией [31,48]. Вопрос о том, вызваны ли они антипсихотиками, или препараты лишь способствовали выявлению депрессивной симптоматики у больных шизофренией, исходя из присущей шизофреническому психозу, но скрытой за его фасадом, не получил пока однозначного решения. Тем не менее, факт высокой встречаемости подобной симптоматики у больных шизофренией и её отрицательный вклад в наступление полноценной ремиссии представляется несомненным.

В этой связи возникает задача выбора препаратов, применение которых не вызывало бы перечисленных побочных эффектов и способствовало не только устранению характерных для шизофрении фундаментальных расстройств мышления и восприятия (МКБ-10) [10]. Учитывая, что шизофрения является «ложизненным» заболеванием и характеризуется высокой распространенностью среди общей популяции (около 1% больных), а больные шизофренией составляют основной контингент большинства психиатрических стационаров, немаловажным фактором успешной терапии больных является длительная приверженность лечению. Отсутствие комплаенса увеличивает риск рецидива. Прекращение антипсихотической терапии является причиной 40% всех рецидивов, увеличивая риск повторных госпитализаций почти в 5 раз.

Новое поколение атипичных антипсихотиков (ААП) расширило возможности лечения эндогенных психозов. Большинство атипичных антипсихотиков не уступает классическим нейролептикам в плане устранения продуктивной психопатологической симптоматики и превосходит последние в плане коррекции негативных, когнитивных, аффективных симптомов, а также эффективны при нечувствительности к классическим нейролептикам. ААП обладают лучшим профилем переносимости, лучшим комплаенсом, разной или большей эффективностью в поддерживающей терапии.

Одним из представителей ААП является Кветиапин (Сероквель). Данная работа представляет аналитический обзор исследований по Кветиапину.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ КВЕТИАПИН (СЕРОКВЕЛЬ)

Кветиапин (международное непатентованное название) является атипичным антипсихотиком (ААП), выпускается с 1997 года в таблетках по 25 мг, 100 мг и 200 мг. Препарат зарегистрирован в Республике Казахстан [7].

Кветиапин в химическом отношении является производным дигензотиазепина и по строению подобен клозапину. В фармакологическом плане препарат отличается мультирецепторным взаимодействием с рядом нейрорецепторов, что и обуславливает разносторонние проявления его клинического эффекта. У препарата выражена способность блокировать преимущественно 5-HT2A-серотонинергические и α1-α2-адренергические рецепторы, максимально выражены антигистаминные свойства вследствие блокады H1-гистаминовых рецепторов. Способность связываться с 5-HT1A-серотонинергическими и D1-, -D2-дофаминергическими рецепторами выражена слабо [18,19]. Кроме того, Кветиапин обнаруживает нежесткое связывание с D2 рецепторами полосатого тела и легко замещается дофамином. Такое быстрое высвобождение Кветиапина из D2-рецепторов полосатого тела позволяет Кветиапину выступать в роли модулятора активности рецепторов типа D2, обеспечивая физиологически нормальный обмен дофамина на указанном рецепторе. Таким образом, Кветиапин обеспечивает достаточную блокаду D2 для достижения антипсихотической эффективности при уровне ЭЛС, сравнимом с плацебо при сохранении приемлемого уровня пролактина [28].

Атипичность Кветиапина обусловлена тем, что тропизм к серотонинергическим рецепторам типа 5-HT2A у него преобладает над сродством к дофаминергическим рецепторам D2. Сродство с D2-дофаминергическими рецепторами является относительно слабым, чем и обусловлены слабые экстрапирамидные побочные эффекты и отсутствие гиперпролактинемии. Относительно высокий тропизм к α1- и α2-адренергическим рецепторам обуславливает седативный эффект Кветиапина за счет устранения возбуждения и тревожного аффекта. С холинергическими рецепторами типа M-1 препарат практически связывается незначительно, что говорит о низком риске холинолитических побочных эффектов.

В то же время средневыраженный тропизм к серотонинергическим рецепторам, особенно типа 5-HT2A, позволяет рассчитывать на снижение явлений гипофронтальности, т.е. на антиагрессивный эффект препарата. С другой стороны, блокада H1-гистаминовых рецепторов указывает на неспецифический седативный эффект Кветиапина, что обуславливает сонливость у некоторых пациентов в начальном периоде лечения, в процессе дальнейшего лечения терапевтическими дозами формируется толерантность к антигистаминным эффектам. Вследствие этого средние и большие дозы Кветиапина не приводят к увеличению сонливости.

Отсутствие холинолитических свойств препарата дает возможность применять его для лечения психозов у лиц пожилого и старческого возраста.

Основные фармакокинетические показатели Кветиапина

Время достижения пиковой концентрации в плазме – 1-1,5 часа.

Период полувыведения Кветиапина составляет около 6-7 часов. Частота дозирования – дважды в день. Около 83% Кветиапина связывается с белками плазмы. Примерно 75% препарата выделяется с мочой, остальная часть – через кишечник. Кветиапин активно метаболизируется в печени, основные метаболиты, находящиеся в плазме, не обладают выраженной фармакологической активностью.

Профиль психотропной активности

Кветиапин эффективен при лечении как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении, благоприятно воздействует на когнитивные функции и аффективные симптомы. Препарат способствует быстрой редукции острой продуктивной психотической симптоматики, приводит к упорядочиванию поведения за счет купирования остроты, аффективной насыщенности переживаний, возбуждения, агрессивности и агрессивности. Обладает антидепрессивным профилем активности, способностью влиять на аффективную симптоматику, включающую депрессию, чувство вины, тревогу и напряжение. В настоящее время Кветиапин является, наряду с олесиптином, разрешенным средством для лечения мании.

Из этого вытекают определенные показания для его назначения, а именно:

1. Острые и подострые психотические состояния с большим удельным весом аффективной симптоматики, агрессии и высокой представленностью переживаний острого чувственного и образного бреда, а также хронические психотические состояния у больных шизофренией и шизоаффективными психозами.

Кветиапин может быть рекомендован в терапии манифестных форм шизофрении, шизоаффективных расстройств, при непереносимости классических нейролептических препаратов, в случаях резистентных форм шизофрении, а также у лиц пожилого и старческого возраста.

2. Маннакальные и миннекальные – бредовые состояния в структуре биполярного расстройства.

Переносимость

Кветиапин обладает хорошим уровнем переносимости пациентами, минимальным уровнем побочных эффектов.

Исследователи отмечают низкий по частоте уровень развития ЭПС [18]. Экстрапирамидные побочные эффекты при лечении Кветиапином (7.3%) встречались с частотой, не превышающей ихявление при терапии плацебо [18, 38]. Не выявлено дозозависимого развития ЭПС: не установлено очевидной связи между увеличением дозировки препарата и увеличением уровня ЭПС [18].

Кветиапин не приводит ни к статистически, ни к клинически значимым эффектам, связанным с повышением уровня пролактина; изменения концентрации пролактина сравнимы с плацебо во всем диапазоне доз. Лечение Кветиапином приводит к нормализации исходного уровня пролактина плазмы у больных, получавших предварительное лечение другими анти舒心отиками.

Кветиапин не оказывает токсического действия на картину крови.

Регулярный мониторинг артериального давления не требуется. Но в случаях появления признаков ортостатической гипотензии обычно в начальном периоде лечения и чаще у пожилых пациентов необходим контроль артериального давления. Подобного рода нежелательные эффекты отмечены в 5.5% случаев.

Кветиапин не оказывает клинически значимого влияния на ЭКГ [7,38].

При лечении Кветиапином зарегистрировано незначительное дозозависимое снижение уровня общего T4 и свободного T3 гормонов щитовидной железы на второй и четвертой неделе лечения, без дальнейшего снижения уровня гормонов при длительном лечении. Практически во всех случаях концентрация гормонов щитовидной железы возвращалась к исходной после прекращения лечения, независимо от длительности лечения [7,38].

Имеются указания на отдельные случаи асимптоматического повышения уровня печеночных трансаминаз (ALT,AST) или уровня гамма глутаминпротеинкиназы в начальном периоде лечения. Эти явления на фоне лечения Кветиапином или, как правило, на убыль и были обратны.

Умеренная соидливость в первые дни лечения Кветиапином обычно проходит в процессе дальнейшего лечения и может регулироваться изменением большей части дозы на ночь. Соидливость в первую неделю лечения отмечалась почти у четверти больных (25.6%) в сравнении с плацебо (9.3%), и уже к 4 неделе лечения она наблюдалась менее чем у 1% больных.

В плацебо-контролируемых исследованиях было отмечено небольшое увеличение массы тела до 2kg у 2% больных на монотерапии Кветиапином в первые недели лечения. В ходе долгосрочной терапии Кветиапином дальнейшего набора веса не регистрировалось [38].

Частота половой дисфункции при применении Кветиапина оказалась низкой (около 1%), что отражает редкость/отсутствие продолжительной гиперпролактинемии.

КВЕТИАПИН И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ ШИЗОФРЕНИИ

Эффективность при лечении позитивных (продуктивных) симптомов шизофрении

Рассматривая вопрос о влиянии препарата на бредовую симптоматику персекуторного круга, включшую идеи преследования, воздействия, а также явления психотического автоматизма, галлюцинаторные и псевдогаллюцинаторные феномены, следует опираться на ряде исследований, в которых выявлялась антишизофреническая эффективность препарата [18,19,26,29,41,45]. По результатам мета-анализа трех 6-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований Кветиапин значительно улучшает оценки группы позитивных симптомов, враждебности и агрессии по шкале BPRS. Существенно, что пороговый критерий эффективности в большинстве этих исследований составлял не менее 30% редукции суммарной симптоматики по шкале PANSS [26], либо даже 50% по шкале BPRS [38]. Препарат достоверно оказывал эффект при острых и подострых шизофренических психозах.

По результатам других исследований установлено, что у 42% больных наблюдалось не менее 40% редукции психотической симптоматики по шкале BPRS по сравнению с фоном. У 80% больных из их числа согласно критериям CGI (Шкалы общего клинического впечатления) было зарегистрировано «очень выраженное» и «выраженное» улучшение. Уровень prolactina под влиянием Кветиапина не менялся. Побочных экстрапирамидных эффектов не было зарегистрировано [55].

Кветиапин приводит к статистически значимому снижению выраженности психотической симптоматики, начиная уже с седьмого дня терапии. Не было зарегистрировано острых дистонических реакций или явлений нейролептического паркинсонизма. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом (у 30,5% больных) была сомноленция [24].

В российских исследованиях по изучению клинической эффективности Кветиапина при лечении больных различными подтипами шизофрении в соответствии с DSM-IV установлено, что профиль клинической активности препарата в целом характеризовался равномерным влажием на всю гамму продуктивной психопатологической симптоматики: редукция психомоторного возбуждения, аффективной неустойчивости, напряжения [11,14,6]. Больные становились более упорядоченными и естественными. С первой же недели терапии Кветиапином можно было отметить редукцию галлюцинаторно-бредовой симптоматики, что проявилось в уменьшении галлюцинаций, наряду с этим снижалась их интенсивность. Бредовые перекивания теряли аффективную заряженность, становясь индифферентными для больных, в конечном итоге вообще исчезали.

Среди отмеченных неблагоприятных явлений наиболее часто встречались: бессонница (11%), шатания (5%), дневная сонливость (3%), слабость, (единичные случаи), головная боль (единичные случаи), а также единичные случаи психомоторного возбуждения. Ни у одного пациента не отмечено жалоб на увеличение веса. Ни в одном случае не было зафиксировано явлений нейролептического паркинсонизма, острой дистонии или проявления экстрапирамидных расстройств, более того, если подобные явления, обусловленные предшествующей терапией традиционными нейролептиками, были зафиксированы перед началом приема Кветиапина, то в процессе лечения Кветиапином они проходили [11].

Представляет интерес другие российские исследования эффективности кветиапина при лечении больных с преобладанием в клинической картине шизофрении не только галлюцинаторно-бредовой и маниакальной симптоматики, но и невротоподобных обсессивно – фобических, сенесто-индохондрических расстройств в клинике шизофрении по критериям МКБ-10 [4,1].

При обсессивно-фобических расстройствах кветиапин назначался в качестве составляющей комплексной терапии обсессивно – фобических расстройств. При наличии депрессивной симптоматики осуществлялся подбор серотонинергических антидепрессантов: флуоксетина, пароксетина, кломипрамина, а также пренебрежима. Кветиапин усиливает анксиолитический эффект традиционной терапии серотонинергическими антидепрессантами.

Наибольший терапевтический эффект можно ожидать в случаях преобладания тревожно – фобической симптоматики, медленное обратное развитие и более низкие результаты терапии у пациентов с обсессивно – компульсными расстройствами с массивными и стойкими ритуалами.

Анализ динамики терапевтического эффекта выявил достоверное снижение симптоматики на 4 – 8 неделе, обострение фобической симптоматики к 12 неделе и последующее лингвическое улучшение показателей.

Сенесто-индохондрические расстройства, определяющие в совокупности с негативными изменениями картину шизофрении, относятся к резистентным состояниям. Уже через 4 недели терапии Кветиапином положительный ответ зарегистрирован у 39% пациентов, позже у 72%. Подобный положительный ответ на терапию Кветиапином следует оценивать как показатель высокой эффективности препарата, поскольку возможности медикаментозного воздействия в случаях сенесто-индохондрических расстройств достаточно ограничены и, по мнению некоторых зарубежных исследователей, не превышают 7% повышения эффективности сравнительно с результатами двух предыдущих адекватных курсов терапии.

Несколько исследований эффективности и безопасности Кветиапина было выполнено с применением контрольных групп сравнения. В исследовании эффективности и переносимости Кветиапина и хлорпромазина достоверно установлено, что Кветиапин вызывал более глубокую редукцию психотической симптоматики. (Соотношение респондеров 65% против 53%). Кветиапин

предемонстрировал преимущество в оказании седативного антипсихотического эффекта, хотя хлорпромазин до сих пор остается эталоном седативного нейролептика. Побочные эффекты Кветиапина включали сомноленцию (14%), инсомнию (10%) и сухость во рту (8%). С другой стороны, хлорпромазин наиболее часто вызывал постуральную гипотензию (18%), сомноленцию (16%) и инсомнию (16%). При лечении Кветиапином ни в одном случае не было зарегистрировано побочных экстрапирамидных эффектов и гиперпролактинемии [35].

Интерес представляют работы по сравнению Кветиапина с галоперидолом. Галоперидол, как известно, является эталоном нейролептика с антидислюциаторным и антибредовым спектром [3]. В сравнительных исследованиях [45] указывается, что Кветиапин по своей антипсихотической активности не уступает галоперидолу [18,19], либо даже превосходит его [26]. Больные в обеих группах показали значительное снижение выраженности суммарной оценки шкалы PANSS. Статистически значимые различия между препаратами отсутствовали, что позволяет считать Кветиапин и галоперидол равными по эффективности препаратами. Достоверные преимущества Кветиапина перед галоперидолом отмечены при исследовании побочных эффектов. Частота ЭПС при лечении Кветиапином составила 19%, и на протяжении 6 недель происходило их снижение, тогда как при лечении галоперидолом к концу курса терапии ЭПС встречались уже у 51% больных. Различия достигали значимого уровня ($p < 0,0001$). При приеме галоперидола чаще возникали лагатизия, пароксизм и дистония. Лишь 13% больных при лечении Кветиапином нуждались в назначении корректоров, тогда, как при терапии галоперидолом таких больных было 49%. Преждевременное прекращение терапии галоперидолом из-за развития ЭПС наблюдалась у 4,4%, при лечении Кветиапином ни один больной не прервал преждевременно лечения из-за развития побочных эффектов.

Кветиапин сравнивали с галоперидолом в эффективности воздействия на когнитические расстройства [18], подчеркивается сопоставимость и равный эффект препаратов по устраниению продуктивной психотической симптоматики в виде психомоторного возбуждения и агрессивных действий.

Мета-анализ пяти двойных слепых мультицентровых рандомизированных исследований показал, что Кветиапин настолько же эффективен, что и галоперидол, при купировании симптомов беспокойства у больных шизофренией. Кроме того, наблюдавшийся у некоторых пациентов седативный эффект на терапии Кветиапином являлся необходимым при синдромах с преобладанием возбуждения, агрессивности и беспокойства [16].

В работах последних лет сравниваются эффективность, показатели антипсихотической активности и безопасность использования второго поколения (атипичного ряда) антипсихотиков на этапе купирующей терапии обострения шизофрении, выявляется сопоставимость этих показателей. В исследовании, основанном на изучении медицинских карт больных, поступивших с обострением шизофрении в психиатрический стационар, атипичные антипсихотики назначались

в качестве первой линии терапии. Кветиапин, рисперидон и оланzapин достоверно оказались одинаково эффективны при лечении острых состояний.

Несмотря на общность серотонин-дофаминового механизма действия оланzapина, рисперидона и Кветиапина, каждый из них продемонстрировал свой индивидуальный психофармакологический профиль. Представляет интерес диссертационная работа Чомского А.Н. по исследованию антипсихотической активности группы ААП (рисперидона, оланzapина и Кветиапина), их индивидуального профиля побочных эффектов, а также влияния побочных эффектов на терапевтический процесс у больных параноидной шизофренией с приступообразным или непрерывным типом течения в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. Была проведена оценка безопасности 8-ми недельного курса корректирующей монотерапии Кветиапином [15].

Показатели суммарной антипсихотической активности ААП при лечении больных параноидной шизофренией, перенесших текущее обострение или дебют шизофрении, составили: для рисперидона - 37,1%, оланzapина - 31,4% и Кветиапина - 32,4%. Получены новые данные, уточняющие профили антипсихотической активности исследованных ААП. В частности, рисперидон проявил несколько большую по сравнению с оланzapином и Кветиапином активность в отношении продуктивных симптомов (редукция среднего балла составила 45,5% против 38,3% и 37,0%, соответственно). Оланzapин был эффективнее по показателю редукции проявлений возбуждения и агрессивности (редукция среднего балла - 52,9% против 35,8% и 30,8%, соответственно), а так же отчетливо устранил проявления дезорганизации мышления (редукция среднего балла - 34,2% против 29,7% и 31,1%, соответственно). Кветиапин, в свою очередь, проявил большую активность по сравнению с рисперидоном и оланzapином в отношении купирования симптомов тревоги и депрессии (редукция среднего балла - 38,1% против 28,8% и 25,4%, соответственно) и возможности коррекции негативной симптоматики (редукция среднего балла - 34,3% против 26,6% и 25,6%, соответственно).

Традиционно в качестве одного из основных показателей силы препаратов в рамках купирования обострения шизофрении выделяют влияние психофармакотерапии на аффективную сферу [2,5]. Тенденция к редукции депрессивной симптоматики на терапии исследованными препаратами проявлялась к окончанию 12-недельного курса лечения, однако, с различной скоростью. В группе с приемом рисперидона редукция суммарного балла составила 55,0%, в группе оланzapина - 52,6%, в группе Кветиапина - 64,6%. Кроме того, в группах рисперидона и оланzapина, хотя и отмечено снижение уровня депрессии, но она оставалась на уровне «выраженной депрессии» [8]. В группе Кветиапина подтверждалась статистически достоверная обратная динамика депрессивных нарушений.

Несомненно, большой интерес в этом исследовании [15] представляет раздел, посвященный аспектам безопасности использования и индивидуальному профилю побочных эффектов ААП. Побочные эффекты, возникающие при купирующей терапии антипсихотиками, влияют на характер клинических преобразований у

больных шизофренией. К ним отнесены неврологические, нейроэндокринные, соматовегетативные и психические типы побочного действия антипсихотиков.

Индивидуальный профиль побочных эффектов характеризовался следующими особенностями: при терапии рисперидоном наибольшую выраженность имели неврологические и нейроэндокринные расстройства, при терапии оланzapином – нейроэндокринные, при терапии Кветиапином – психические побочные эффекты. Пациенты со стойкими неврологическими и нейроэндокринными побочными эффектами, вызванными предшествующей антипсихотической терапией рисперидоном и оланzapином, при одновременно сохраняющейся и психическом статусе остаточной процессуальной симптоматике негативного и депрессивного характера, были переведены на прием препарата с меньшим гиперпролактининдуцирующим эффектом – Кветиапин. Оценена безопасность 8-ми недельного курса корректирующей монотерапии Кветиапином. К окончанию 8-й недели монтерапии происходила нормализация уровня пролактина с одновременной достоверной редукцией остаточных симптомов негативного и депрессивного характера.

С целью сравнения эффективности и безопасности атипичных антипсихотиков оланzapина, Кветиапина, рисперидона, ziprasidona с представителем типичных нейролептиков перфеназином (стандартный антипсихотик фенотиазинового ряда) было проведено исследование CATIE (клиническое исследование эффективности применения антипсихотиков). В программу исследования были включены 1460 больных шизофренией. Анализу подвергались многочисленные параметры эффективности и побочных действий нейролептиков. В рамках оценки безопасности в исследовании CATIE регистрировались показатели метаболического синдрома. Критерии диагностики метаболического синдрома предусматривают наличие 3 или более факторов риска: абдоминальное ожирение, повышение концентрации триглицеридов и липопротеинов в плазме крови, артериальная гипертензия, повышенная концентрация глюкозы в крови пигментов.

Установленная в исследовании частота метаболических нарушений составила 35% среди мужчин и более 50% среди женщин. Выявленные метаболические нарушения у больных шизофренией остаются без адекватной лекарственной коррекции более чем в 40% случаев.

В процессе исследования зарегистрировано много отказов от лечения по решению больного. Анализ этих отказов показал, что часть из них была связана с отсутствием осознания болезни, критики, больные высказывали уверенность в «выздоровлении». Другая часть отказов от лечения была вызвана развитием нейролептического синдрома. Подобные случаи зарегистрированы только при применении перфеназина. В результате исследования показано, что атипичные антипсихотические препараты не уступают по эффективности стандартным антипсихотикам, но лучше переносятся. При этом показано, что применение Кветиапина сопровождалось наименьшим количеством нежелательных побочных эффектов.

Таким образом, Кветиапин приводит к статистически значимому снижению выраженности психотической симптоматики, уменьшению их интенсивности, эффективной зарженности.

Эффективность при лечении негативных симптомов шизофрении

Традиционные нейролептики оказывают эффект при лечении позитивных симптомов, и не эффективны в отношении негативных симптомов [17]. Кветиапин, равно как и другие ААП, приводит к значительному улучшению негативной симптоматики по шкале SANS [18,19,45]. В других испытаниях оценка негативных симптомов по шкале PANSS подтверждает значительную эффективность Кветиапина в отношении негативных симптомов [21,22,41,45].

Анализ результатов двойного слепого 6-недельного рандомизированного исследования 1106 стационарных больных шизофренией выявил значительный непосредственный эффект Кветиапина на негативные симптомы, что определялось по шкале SANS на 6-й неделе (прямой эффект). Кроме того, изменения группы позитивных и депрессивных симптомов также способствовали редукции негативных проявлений (непрямой эффект).

Наиболее существенные изменения регистрировались по шкале негативных синдромов PANSS. В результате 6-недельного курса терапии редукция негативных симптомов составила до 37%, уменьшилась выраженность таких разделов шкалы негативных расстройств, как эмоциональная отгороженность, трудности в общении, пассивно-инициатическая социальная отгороженность [47].

Влияние Кветиапина и галоперидола на негативные симптомы сравнивались в рандомизированном исследовании 79 больных с обострением шизофрении в соответствии с критериями DSM-IV. Результаты анализа показали значительное улучшение негативной симптоматики у больных, принимавших Кветиапин, по сравнению с пациентами, принимавшими галоперидол. Отмечено снижение негативных симптомов до 40% по подшкале PANSS у пациентов, принимавших Кветиапин [18,26].

В двойном слепом рандомизированном исследовании применения Кветиапина и рисперидона у больных шизофренией с выраженным негативными симптомами после 12 недель терапии Кветиапином отмечалась более выраженная редукция негативных симптомов, чем у больных, принимавших рисперидон. Кветиапин достоверно превосходит рисперидон по редукции подшкалы алогии шкалы SANS ($p<0.05$). Долгосрочное применение Кветиапина 674 больным шизофренией на протяжении до 208 недель оказалось статистически достоверное положительное влияние на негативные симптомы, что было подтверждено в исследовании [22].

Влияние Кветиапина на негативную симптоматику у больных шизофренией достоверно продемонстрировано в ряде исследований. Однако следует помнить, что основные выводы об этом в большинстве исследований были получены на больных с острой и подострой симптоматикой при разных типах течения шизофрении. Вероятно, в большинстве случаев речь шла о так называемой

вторичной негативной симптоматике, обусловленной либо продуктивными симптомами, либо аффективными включениями, либо даже побочными экстрапирамидными эффектами классических нейролептиков.

Вопрос о разграничении первичной и вторичной негативной симптоматики при шизофрении до сих пор окончательно не решен. Вместе с тем ответ на него имеет принципиальное значение, поскольку классические нейролептики, устраняя в первую очередь продуктивную симптоматику, будут способствовать и редукции вторичной, но не первичной негативной симптоматики. При этом если между атипичным и классическим нейролептиком нет различий по влиянию на негативную симптоматику, то, скорее всего, можно предполагать наличие именно вторичной симптоматики. С другой стороны, если атипичный нейролептик превосходит традиционный по влиянию на негативную симптоматику, то она, вероятно, первичная. Все сказанное применимо и к Кветиапину.

Эффективность при лечении когнитивных нарушений при шизофрении

Для шизофрении характерным является общее снижение когнитивных функций, в частности памяти, внимания и исполнительских функций. Традиционные антипсихотические средства вызывают лишь незначительное улучшение когнитивных функций и могут даже усиливать эти нарушения, в частности, если требуется корригирующая терапия антихолинергическими препаратами.

Кветиапин значительно улучшает когнитивные функции, что было выявлено при проведении 17 стандартных когнитивных тестов в сравнительном 6-месячном рандомизированном двойном слепом исследовании 25 больных шизофренией по DSM-IV. Отмечено улучшение скорости и быстроты речи, исполнительских функций, зрительно-моторной координации и кратковременной памяти, в то время как галоперидол в том же исследовании не показал значительных улучшений ни по одной из когнитивных функций [42].

Влияние Кветиапина и галоперидола на когнитивные функции сравнивалось в мультицентровом двойном слепом, рандомизированном исследовании 58 стабильных пациентов с диагнозом шизофрении по DSM-III-R. Пациенты получали Кветиапин в дозах 300 мг/день или 600 мг/день, или галоперидол в дозах 12 мг/день, затем результаты были оценены с помощью шести стандартных тестов для оценки когнитивных функций. Кветиапин в дозе 600 мг/сут. значительно улучшил общие когнитивные показатели, быстроту речи и запоминания текста, продемонстрировав более высокие результаты в сравнении с галоперидолом [51].

В исследовании Velligan D.I. и соавторов из числа амбулаторных пациентов, принимавших лечение традиционными нейролептиками, методом случайной выборки были сформированы две группы, одна из которых продолжала лечение теми же препаратами, другая – перешедшая на Кветиапин. После шестимесячного лечения было обнаружено статистически достоверное улучшение общих когнитивных показателей в группе, принимавшей Кветиапин, а в группе,

принимавшей традиционные нейролептики, эти показатели остались неизменными [52].

В сравнительном двойном-слепом рандомизированном исследовании анализировались эффективность применения Кветиапина у 22 больных и рисперидона у такого же количества больных с выраженными негативными симптомами. Средняя доза Кветиапина составила 541.9 мг/сут. и 4.9 мг/сут.

После 12 недель терапии у больных, принимавших Кветиапин, отмечалась более выраженная редукция когнитивных нарушений, чем у больных, принимавших рисперидон. Кветиапин достоверно превосходил рисперидон по редукции нарушений рабочей памяти ($p<0.01$) [43].

Таким образом, Кветиапин является эффективным препаратом при лечении больных шизофренией. Об этом свидетельствует быстро наступающее статистически значимое снижение выраженности психотической симптоматики за счет купирования остроты, аффективной насыщенности переживаний, агрессивности, кататонической симптоматики, что сочетается с хорошей переносимостью препарата, значительным непосредственным положительным эффектом на негативные симптомы, улучшением общих когнитивных показателей.

Эффективность при лечении депрессивных симптомов шизофрении

Влияние психофармакотерапии на аффективную сферу при купировании обострения шизофрении оценивается, как один из основных показателей силы препаратов [2,5].

В рамках мультицентрового, 4-месячного открытого рандомизированного клинического исследования эффективности, безопасности и переносимости Кветиапина и рисперидона при лечении психических заболеваний, включая шизофрению, изучалось влияние этих препаратов на депрессивную симптоматику. 728 пациентов были рандомизированы в соотношении 3:1. Кветиапин получали 553 и рисперидон 175 пациентов. Дозы Кветиапина составили в среднем 253.9 мг/день, и рисперидона 4.4 мг/день. Кветиапин показал статистически достоверное улучшение по шкале оценки депрессии Гамильтона (HAM-D) через 16 недель терапии по сравнению с рисперидоном ($p=0.028$). [39].

Изучение влияния Кветиапина на аффективную симптоматику, включающую депрессию, чувство яны тревогу и напряжение, было предпринято также в нескольких исследованиях. Так, в исследованиях Arvanitis L.A. с соавт [18] и Small J.G. с соавт. [45] Кветиапин в отличие от плацебо приводил к статистически значимому снижению указанной симптоматики.

В 6-месячном двойном слепом исследовании Кетипапина вызвал статистически значимое снижение депрессивной симптоматики, тогда как галоперидол не дал никакого эффекта, что позволяет рассматривать Кветиапин как препарат выбора при лечении больных шизофренией с депрессивной симптоматикой [26].

Длительное 156-недельное открытое исследование 415 больных шизофренией показало, что антидепрессивный эффект Кветиапина сохраняется в течение

продолжительного времени. Наряду с этим установлена эффективность Кветиапина и в плане устранения симптоматики тревоги. Так, в этом же исследовании проведен сравнительный мета-анализ по изучению влияния препарата на симптоматику тревоги при рецидивах или обострениях психотической симптоматики при шизофрении. О тревожной симптоматике судили на основании выраженности признака тревоги и фактора 1 шкалы BPRS (депрессивное настроение, идеи вины, соматическая сомнительность и тревога). Кветиапин превосходил как плацебо (0,59 Vs 0,29; p=0,0002), так и галоперидол (0,48 Vs 0,34, p=0,0035) в широком диапазоне доз по влиянию на симптомы тревоги [33].

Влияние Кветиапина на агрессию в рамках шизофрении

Изучение собственно антиагрессивного действия Кветиапина было проведено Hellewell JSE. и соавт. [30] на основе данных исследования Arvanitis L.A. и Miller B.G. [18]. При этом была показана достаточно высокая эффективность воздействия препарата на кластер симптоматики враждебности, напряжения, тревоги и возбуждения по шкале BPRS. Кветиапин в суточной дозе 600 мг не уступал по эффективности галоперидолу в дозе 12 мг в сутки. Различия между препаратами незначительны, когда для каждой из терапевтических групп были проанализированы связи между собственно симптоматикой враждебности и группой продуктивных признаков (дезорганизованное мышление, необычное содержание мышления, подозрительность и гипоаффективная симптоматика). Редукция враждебности и агрессивности при применении Кветиапина не зависит от редукции продуктивной симптоматики. Подчеркивается своеобразие спектра психотропной активности Кветиапина, который сводится к избирательному антиагрессивному эффекту, что может объясняться преимущественно тропизмом препарата к α_1 - и α_2 -адренергическим рецепторам при меньшем взаимодействии с D2-дофаминергическими рецепторами. В то время как при лечении галоперидолом собственно антиагрессивный, антибредовый и антигаллюцинаторный эффекты смешаны между собой. Под влиянием галоперидола происходила сочетанная редукция собственно агрессивности и продуктивной симптоматики.

Мягкое и преходящее транквилизирующее действие, которое иногда наблюдается на начальных этапах лечения Кветиапином, может усложнять больных в состояниях острого психомоторного возбуждения. Применение Кветиапина в целом реже вызывает дисфорические расстройства и, соответственно, чаще вызывает приятное чувство благополучия [23].

В проспективном патралогическом исследовании 36 психотических больных с признаками агрессии Кветиапин, в средней дозе 203 мг, приводил к улучшению состояния в первые сутки применения препарата, снижение показателя подшкалы "направленной вовне агрессии" на 83% и очевидной агрессии (OAS) на 39% по сравнению с исходными значениями. Более того, крайне редко возникала потребность переводить больного с Кветиапина на другой нейролептик, в

частности, потому, что вызываемый им седативный эффект, в основном мягкий и преходящий, уже на ранних этапах лечения исчезал.

Эффективность Кветиапина при иных психопатологических синдромах

АДП применяются при лечении маниакальных состояний в рамках шизоаффективных психозов и биполярных расстройств (Tohen 2000, Vieta 2005) [50,53].

Кветиапин наряду с оланzapином являются разрешенными средствами для лечения мании при биполярных расстройствах в качестве монотерапии или в комбинации с традиционными методами лечения мании (Yatham, 2004) [56]. Однако анализ этих работ выходит за рамки нашего обзора.

Кветиапин способен воздействовать на синдромы, относящиеся к более лёгким регистрам: обсессивно – фобические, сенесто – ипохондрические синдромы, а также психопатоподобные состояния. При обсессивно-фобических расстройствах Кветиапин может рассматриваться, как препарат выбора в комплексной терапии. Кветиапин усиливает анксиолитический эффект серотонинергических антидепрессантов. Наибольший терапевтический эффект зафиксирован в случаях преобладания тревожно – фобической симптоматики у пациентов с паническим расстройством, шора - и социофобиями. Медленное обратное развитие было свойственно обсессивно – компульсным расстройствам с массивными и стойкими ритуалами, требовалось более длительное лечение более высокими (в 2 раза) дозами Кветиапина [1,14].

Шизофрения, протекающая с сенесто-ипохондрическими расстройствами, в совокупности с негативными изменениями относится к резистентным состояниям. Сенестопатическая симптоматика эссенциального характера подвергалась значительной редукции, в то время как у больных с фантастическими сенестопатиями отмечен наменьший эффект терапии Кветиапином. Менее высокой, чем при лечении эссенциальных сенестопатий, была эффективность терапии элементарных и алгических сенестопатий. Эффективность Кветиапина при воздействии на патологические сенсации зависела от психопатологической структуры синдрома. Эссенциального характера сенестопатии манифестирували вutoхтонно в клинике сенестопатической шизофрении, были тесным образом связаны с нарушениями мышления и негативными расстройствами. Фантастические сенестопатии возникали в структуре хронической гипомании с картиной эйфорической ипохондрии. Элементарные и алгические сенестопатии формировались в структуре тревожно-фобических и обсессивно-компульсивных расстройств в рамках психопатоподобной шизофрении. Уже через 4 недели терапии Кветиапином положительный ответ зарегистрирован, как отмечалось выше, у 39% пациентов, позже у 72%. Подобный положительный ответ на терапию Кветиапином следует оценивать как показатель высокой эффективности препарата, поскольку последние традиционно считаются трудно курабельными, а

возможности медикаментозного воздействия в случаях сенесто-ипохондрических расстройств достаточно ограничены.

К преимуществам препарата относится и то, что он не вызывает ни побочных экстрапирамидных эффектов, ни гиперпродактинемии, это немаловажно, учитывая повышенные требования этого контингента больных к переносимости психотропных препаратов [4].

Благодаря высокой эффективности и хорошей переносимости Кветиапин выступает альтернативой другим нейролептикам при лечении шизофрении с неврозоподобными, психопатоподобными, сенесто-ипохондрическими расстройствами.

ПРИМЕНЕНИЕ КВЕТИАПИНА У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Капе J.M.(1996) уточнил следующие критерии терапевтической резистентности: доступные лекарственные препараты и другие методы лечения не приносят никакой пользы в облегчении симптомов-мощней шизофрении, не только продуктивных и негативных, но и дезорганизованного или насилиственного/агрессивного поведения, расстройств мышления и суицидальных мыслей [31].

Кроме того, к произвольно определенным критериям относится отсутствие терапевтической реакции минимум на два нейролептических препарата в дозах, эквивалентных 600 мг хлорпромазина в день в течение более четырех недель. В клиническом испытании и в условиях проверки чаще всего используются критерии, принятые Капе J.M. и коллегами для продуктивного испытания эффективности клозапина в сравнении с хлорпромазином в лечении рефрактерной шизофрении. В этом испытании пациентов считали устойчивыми к лечению в том случае, если:

1) у них не было улучшения после трех курсов лечения нейролептиками (двух или нескольких разных химических классов) в предшествующие пять лет в дозе, эквивалентной 1000 мг хлорпромазина в день в течение шести недель;

2) не отмечалось эпизодов хорошего функционирования в предшествующие пять лет [32].

Известно, что частота новых случаев терапевтической резистентности при шизофрении (отсутствие терапевтической реакции на лечение антипсихотическими препаратами) составляет около 20%. К факторам, которые могут усугублять ее, относятся несоблюдение лечебного режима (нонкомплаенс). По данным литературы, только одна треть пациентов полностью комплаентны, другая треть - частично, что означает: эти пациенты либо сокращают дозы прописанных лекарств, либо бросают время от времени принимать их. Осташаиск часть пациентов вовсе не придерживаются предписанного лечения. Побочные эффекты лекарственных препаратов, сопутствующие заболеванию, в том числе зависимость от психоактивных веществ, также способствуют несоблюдению лечебного режима,

развитию резистентности. Национальный институт высококачественной клинической практики (NICE) рекомендует применять клозапин при шизофрении, резистентной к другому антипсихотическому препарату. Традиционно считается, что клозапин обладает преимуществом перед стандартными нейролептиками в отношении резистентной шизофрении.

R.A. Emsley с соавторами сравнивали действие Кветиапина (600мг/с) и галоперидола (20мг/с) у 288 больных шизофренией с признаками терапевтической резистентности (отсутствие терапевтического ответа или частичный ответ на терапию флуифеназином в дозе 20мг/с). При проведении 8-недельных курсов терапии Кветиапином и галоперидолом обращает внимание выраженный общий терапевтический эффект Кветиапина, превосходящий таковой галоперидола (52,2% против 38%) и его действие на негативные нарушения. Для преодоления сформировавшейся терапевтической резистентности предпочтителен Кветиапин [22].

Исследование эффективности и переносимости Кветиапина при длительной (до 24 недель) терапии больных наложившей шизофренией проведено российскими психиатрами, на эту работу мы уже ссылались в наших методических рекомендациях[1, 14].

Публикации по применению Кветиапина у данной группы больных включают также ряд небольших исследований или описания отдельных случаев успешного применения Кветиапина при резистентной шизофрении. У пациентов продемонстрированная резистентность в отношении предыдущих курсов терапии иными нейролептиками, часто наблюдается улучшение состояния при переводе на терапию Кветиапином [25,46]. Опубликованы результаты испытаний эффективности перевода на Кветиапин при терапевтической резистентности [4,24].

Таким образом, Кветиапин в сравнении с другими антипсихотиками может быть более эффективным для преодоления сформировавшейся терапевтической резистентности.

РЕЖИМ НАЗНАЧЕНИЯ КВЕТИАПИНА

К достоинствам Кветиапина следует отнести то, что он может применяться в довольно широком диапазоне доз - от 100 до 900 мг/сут., что дает врачу свободу подбора дозы индивидуально для каждого пациента.

Более низкие дозировки рекомендуются для больных с первыми психотическими эпизодами. Быстрое наращивание дозировок целесообразно в случаях острой психотической симптоматики. Эффективность Кветиапина была установлена для уровня, превышающего 250 мг/сут. В международном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом 6-недельном исследовании госпитализированных больных шизофренией в стадии обострения состояние оценивалось по шкале BPRS. Оптимальные дозы Кветиапина принимали 83 больных (ср. доза 402 мг/сут.), субоптимальные дозы Кветиапина принимали 85 больных (ср. доза 219 мг/сут.) и плацебо получали 94 пациента. Пациенты с дозами менее 150 мг исключались из данного анализа. Результаты исследования показали, что Кветиапин в дозе 250-750 мг/сут. более эффективно купирует симптоматику у больных шизофренией [45].

Стандартная схема титрования Кветиапина, предложенная производителем при лечении острых и хронических психозов, включая шизофрению, выглядит следующим образом:

1-й день – 50 мг, 2-й день – 100 мг, 3-й день – 200 мг, 4-й день – 300 мг.

Начиная с 4-го дня, доза должна подбираться до эффективной дозировки, обычно в пределах от 300 до 450 мг/сут. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом, доза может варьировать в пределах от 150 до 750 мг/сут. [7].

В стационарных условиях, как показывает клиническая практика, быстрая эскалация начальных доз Кветиапина (с 200 мг до 800 мг в течение четырех дней) без риска развития серьезных побочных симптомов применяется при лечении больных в остром состоянии. В начале терапии возможно развитие седации и гипотензии.

В многоцентровом плацебо-контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании 69 стационарных больных шизофренией в острой форме сравнивали безопасность и переносимость трех схем начала лечения Кветиапином (400 мг ко 2, 3 и 5 дню), было показано, что общее число нежелательных явлений во всех группах было одинаковым, а степень их выраженности – умеренной. Ортостатическая гипотензия отмечалась у 12,5% больных при повышении дозы до 400 мг/сут. к 2 дню терапии, 14,3% при повышении дозы до 400 мг/сут. к 3 дню и 18,2% при повышении к 5 дню.

Быстрое наращивание доз, однако, вызывало более быстрое начало действия лекарства и большую эффективность, чем стандартная схема, что было продемонстрировано статистически значимым улучшением состояния при оценке по шкале PANSS на 4-е сутки (36,4 по сравнению с 13,1%) и 5-е сутки (39,9 по

сравнению 15,3%) при $p < 0,05$ для обеих групп. Таким образом, при необходимости возможно проводить быстрое наращивание дозы Кветиапина [23].

Аналогичные данные были получены в 14-дневном исследовании 20 больных шизофренией и шизоаффективным расстройством. Быстрое наращивание начальной дозировки Кветиапина (200, 400, 600 и 800 мг/сут от 1-го к 4-му дню соответственно) дало незначительный уровень побочных явлений средней и слабой степени выраженности.

Кроме того, в течение 1-й недели лечения наблюдали быстрое улучшение показателей по шкале BPRS (исходное значение 64,2; 7-е сутки – 46,4; на 14-е сутки – 45,9) и по шкале выраженности акатизии – Barnes Akathisia Rating Scale – BARS (исходное значение 0,8; на 7-е сутки – 0,2; на 14-е сутки – 0,2) [53].

Эти результаты подтверждены в другом, более крупном многоцентровом исследовании, включавшем 269 госпитализированных больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, в котором использовали те же схемы быстрого и стандартного наращивания дозировок. Быстрое наращивание дозировок Кветиапина больными переносилось хорошо, не сопровождалось существенными нежелательными явлениями и статистически значимо не различалось в обеих группах по числу больных, прекративших лечение из-за нежелательных явлений на 7-е сутки (3 и 2 соответственно) [40].

Польза от повышенных дозировок Кветиапина при острых психотических состояниях у некоторых пациентов была в дальнейшем подтверждена небольшим 15-месячным открытым исследованием среди пациентов с диагнозом шизофрении, шизоаффективное расстройство, у которых предшествующее лечение анти精神病иками было остановлено ввиду развития экстрапирамидной симптоматики. Это исследование показало, что Кветиапин в дозе до 1600 мг/сут. был эффективен и хорошо переносился во время 4-недельного острого периода лечения. Гезис, что сонливость не зависит от дозы Кветиапина, было подтверждено в этом исследовании, в ходе которого сонливость в дневные часы наблюдалась только у 2 (5,3%) пациентов.

Доза Кветиапина 500-800 мг/сут. требуется почти половине больных при длительном лечении. Серия случаев, описанная группой авторов, показала, что быстрое наращивание дозировок Кветиапина до 1200 мг/сут. к 4-му дню хорошо переносилось больными при низком уровне нежелательных побочных эффектов, у 30% больных вообще не было побочных явлений [53].

При изучении оптимальной дозы Кветиапина для снижения негативной симптоматики в исследовании Arvanitis L.A. и Miller B. G. показано, что она (суммарная оценка по шкале SANS) снижалась в большей мере под влиянием суточной дозы препарата в 300 мг. При этом различия достигали статистического уровня значимости при сравнении с плацебо, под влиянием которого происходило некоторое усиление негативных расстройств [18].

Результаты международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого, 6-недельного исследования госпитализированных больных шизофренией в стадии обострения показали, что

Кветиапин в дозе 250-750 мг/сут. более эффективно купирует симптоматику у больных шизофренией [45]. 129 больных с различными психотическими расстройствами принимали Кветиапин, как минимум, 6 месяцев. Средняя продолжительность лечения Кветиапином составила 19,9 месяца. 96,6% больных сообщили, что они предпочитают Кветиапин предыдущему антипсихотическому лечению благодаря более высокой переносимости и эффективности Кветиапина [30].

Кветиапин может успешно применяться при лечении разнообразных острых и хронических психотических состояний на различных этапах антипсихотической терапии:

- купирующая или активная терапия (продолжительность 4 – 12 недель);
- долгичашающая, стабилизирующая или поддерживающая терапия (продолжительностью 3 – 9 месяцев);
- противорецидивная или профилактическая терапия (продолжительностью не менее 1 – 2 лет).

Продолжительная терапия Кветиапином позволяет удерживать больных в состоянии терапевтической ремиссии с остаточной продуктивной симптоматикой на длительный срок.

Длительное лечение больных шизофренией Кветиапином сопровождается редукцией негативной симптоматики, что проявляется уменьшением аутистических проявлений, увеличением общей активности, способствует существенному улучшению социальной адаптации пациентов.

Кветиапин удобен для долгосрочного применения, поскольку хорошо переносится больными, не обнаруживает тенденции к формированию экстрапирамидных побочных эффектов и увеличению веса тела. Результаты открытого, проспективного, рандомизированного, сравнительного исследования эффективности и переносимости длительной терапии рисперидоном, Кветиапином и оланzapином в сравнении с галоперидолом у больных (всего 134 больных) с первые выявленной шизофренией свидетельствуют, что все сравниваемые препараты надежно контролировали продуктивную психопатологическую симптоматику при длительном применении. По действию на негативные симптомы рисперидон, Кветиапин и оланzapин незначительно превосходят галоперидол, гораздо реже вызывая при этом экстрапирамидные нарушения. При использовании сравниваемых атипичных антипсихотиков в качестве длительной амбулаторной терапии гораздо быстрее, чем при применении галоперидола, восстанавливаются показатели качества жизни и социального функционирования, что облегчает возвращение больного в привычную социально-профессиональную среду и особенно важно у первых заболевших шизофренией.

Таким образом, Кветиапин может успешно применяться на различных этапах антипсихотической терапии шизофрении, максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 750мг. Удобство и простота режима приема 2 раза в день независимо от приема пищи, дозонезависимая переносимость препарата позволяет

успешно индивидуализировать эффективность лечения во всем диапазоне разрешенных доз.

Перевод на Кветиапин после применения иных нейролептиков

В международном мультицентровом открытом неравнительном исследовании (SPECTRUM) изучалась эффективность и переносимость Кветиапина у 509 больных, переведенных на Кветиапин с других антипсихотиков вследствие отсутствия эффекта (n=354) или непереносимости (n=151). В течение 7 дней пациенты постепенно переводились на Кветиапин и на протяжении 11 недель получали Кветиапин в виде монотерапии.

Средняя доза Кветиапина составила 505 мг/сут.

Улучшение психического состояния отмечалось после перевода как с оланzapина, рисперидона или галоперидола, так и с комбинации нейролептиков. Улучшение клинического состояния сопровождалось улучшением переносимости терапии, в том числе снижением выраженности экстрапирамидных побочных эффектов.

Кветиапин хорошо переносился пациентами в течение всего курса лечения; значительно снижалась ЭПС по шкале SAS (Шкала Симпсона-Ангуса) к 12-й неделе терапии после перевода на Кветиапин после лечения предыдущими антипсихотическими средствами, вне зависимости от причины такого перевода [40].

Исследование эффективности и переносимости Кветиапина у 170 пациентов, переведенных на Кветиапин по причине неполного терапевтического ответа и/или непереносимости предыдущих антипсихотических средств, показало улучшение состояния 60% пациентов по шкале клинической эффективности. Пациенты, переведенные на Кветиапин в связи с набором веса на лечении предыдущими антипсихотическими средствами, начали терять в весе в среднем на 1,5кг [27].

ПРИМЕНЕНИЕ КВЕТИАПИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ

Психически больные пожилого возраста помимо собственно психического заболевания в подавляющем большинстве случаев имеют сопутствующую соматоневрологическую патологию, подвержены влиянию побочных эффектов психотропных средств больше, чем пациенты из общей популяции. Это диктует необходимость комплексной оценки состояния здоровья при психических заболеваниях позднего возраста и использования в лечении пациентов препаратов с минимальным риском развития побочных действий и осложнений. Благодаря появлению анти舒心отических препаратов нового поколения психофармакотерапия психозов позднего возраста стала возможной целью, направленной на достижение ремиссии или выздоровление.

Одним из таких препаратов является Кветиапин (сероквель), который с успехом используется для лечения психотических расстройств у пожилых пациентов. Фармакодинамический профиль Кветиапина специфичен, как уже отмечалось, его анти舒心отическая активность сопряжена с минимальным риском развития экстрапирамидных эффектов. Такая особенность создает уникальные преимущества при использовании сероквеля у больных старческого возраста, особо предрасположенных к развитию экстрапирамидных симптомов и к анти舒心отическим побочным эффектам. Препараты, слабо угнетающие дофаминергическую систему, к которым относятся Кветиапин, могут более благоприятно воздействовать на когнитивную сферу по сравнению с теми, которые угнетают ее значительно (традиционные нейролептики, а также рисперидон, олозапин и запразидон) [50].

Исследования, посвященные лечению сероквелем галлюцинаторных и бредовых психозов у больных пожилого и старческого возраста, не обнаруживающих признаков клинической деменции представлены в целом ряде сообщений [9,36,49,57]. Во всех этих исследованиях, носящих открытый характер, отмечено несомненное позитивное воздействие сероквеля на психотические расстройства, а также отсутствие экстрапирамидных симптомов. У некоторых больных констатирована редукция таких симптомов, которые появлялись при предшествующей терапии традиционными нейролептиками. Среди побочных эффектов Кветиапина наиболее часто зафиксированы сомнолентность, явления ортостатизма и мышечная слабость. В процессе лечения Кветиапином помимо статистически достоверной редукции психотических расстройств подвергались редукции явления когнитивной недостаточности, выявлялось статистически достоверное нормализующее влияние Кветиапина на внимание, вербальную память, регуляторные функции [9].

Установлено, что Кветиапин клинически эффективен у пациентов старше 65 лет с различными психозами [49]. Выраженное антиагрессивное действие

препарата отмечено при лечении пациентов с болезнью Альцгеймера. На протяжении 13 месяцев применения препарата удавалось добиться упомянутого эффекта, существенно, что антиагрессивный эффект в наибольшей степени был выражен у больных с изначально высокими показателями агрессивности и агрессивности [37]. Долгосрочное использование гибких, относительно малых доз препарата (в среднем 150мг/сут.) показало статистически достоверную эффективность при лечении психотических и поведенческих расстройств у пожилых больных шизофренией. Длительное, на протяжении 52-х недель, лечение Кветиапином оказалось достаточно эффективным и безопасным [44]. Возможность использования Кветиапина в геронтосиндратии подтверждена в большом мультицентровом, открытом исследовании, в котором препарат применялся у пациентов с различными психотическими расстройствами в дозах до 100мг в сутки, значительно уменьшилась выраженность психотической симптоматики. Из побочных эффектов отмечены: сонливость (у 32% больных), головокружение (14%), ортостатическая гипотензия (13%) и ажитация (11%) [37].

Таким образом, все исследователи приходят к выводу, что применение Кветиапина для лечения психозов у лиц пожилого и старческого возраста улучшает психотическую симптоматику с наименьшим риском развития холинергических, экстрапирамидных и соматических расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кветиапин - атипичный нейролептик активно влияет на все группы синдромов, относящихся к шизофрении: продуктивные психопатологические синдромы, в том числе галлюцинаторно-бредовые, аффективную симптоматику, включающую не только депрессию, тревогу, растерянность, но и манию, при условии их наличия в структуре более сложных психопатологических синдромов. Кветиапин благодаря своеобразию спектра психотропной активности вызывает редукцию враждебности и агрессивности. Собственно, профиль психотропной активности кветиапина включает довольно разномерное воздействие на весь психоз в целом. Антишизофрентический эффект характеризуется как устранением продуктивной психотической симптоматики, так и уменьшением выраженности когнитивных расстройств, а также пропалений негативного круга.

Преимущества Кветиапина определяются балансом хорошей антишизофрентической эффективности и доказанной безопасности применения, низким риском развития экстрапирамидных побочных эффектов и отсутствием гипер prolактинемии в широком диапазоне терапевтических доз. В связи отмеченными достоинствами препарат может оказаться приемлемым не только при лечении острых приступов шизофрении, но и при длительной противорецидивной терапии, а также в случаях терапевтической резистентности. Применение Кветиапина для лечения психозов у лиц пожилого и старческого возраста потенциально более эффективно, улучшая психотическую симптоматику, обладает наименьшим риском развития нежелательных побочных эффектов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Аведисова А.С., Спасова С.А., Файзулов А.Ф. Опыт применения сероквелья у больных вялотекущей шизофренией с преобладанием тревожных расстройств. // Психиатрия и психофармакотерапия. Приложение. - №2. - 2003. - С. 11 - 13.
- 2 Аирукций Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. - М., 1974. - 471с.
- 3 Аирукций Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных. - М.: Медицина, 1988. - 528 с.
- 4 Бурлаков А.В., Дробижев М.Ю. К проблеме лечения шизофрении, протекающей с сенесто-психоневрологическими расстройствами (опыт применения сероквелья). // Психиатрия и психофармакотерапия: Приложение. - №2. - 2003. - С. 8 - 10.
- 5 Бовин Р.Я. О клинических эффектах нейролептиков / Журн. невропатол. и психиатр.-1984.-Вып.3.-С.413-418.
- 6 Гурович И.Я., Шмулер А.Б., Любов Е.Б. и др. Клиника первого психотического эпизода (дневной стационар или отделение с режимом дневного стационара, профицированные для помощи больным с первым эпизодом шизофрении): методические рекомендации. - М., 2003. - 23 с.
- 7 Инструкция по применению лекарственного средства для специалистов СЕРОКВЕЛЬ. - 2006.
- 8 Кинкульясона М.А. Депрессии при различных психических заболеваниях клиника и лечение. // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. -М., 2007.
- 9 Концевой В.А., Медведев А.В., Сафарова Т.П. Опыт лечения сероквельем адментальных бредовых и галлюцинационных психозов у лиц позднего возраста. // Психиатрия. - №2. - 2003.
- 10 Международная классификация болезней 10 пересмотра. - СПб, 1994. - 303с.
- 11 Мосолов С.Н., Александровский Ю.А., Бовин Р.Я., Калинин В.В., Аведисова А.С., Иванов М.В., Мазо Г.Э., Сулимов Г.Ю., Чахава В.О., Бородин В.И., Ерёмин А.В. Новый атипичный антишизофрентик сероквель: результаты российских клинических испытаний. // Психиатрия и психофармакотерапия. - Приложение. - №2. - 2003. - С. 3 - 7.
- 12 Мосолов С.Н., Четверных И.И., Калинин В.В., Сулимов Г.Ю. Сравнительная эффективность и переносимость длительного применения расперидона, кветиапина и олазепамина в сравнении с галоперидолом у больных с первыми выявленной шизофренией. // Архив. - ТПР. - 2007. - №1.
- 13 Смулевич А.Б. К вопросу о депрессивных состояниях, возникающих в период лечения нейролептическими средствами. // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1961. - Вып.2.-С. 236-247.