

# Клінічна ефективність та профіль безпеки кветіапіну при застосуванні у різних груп пацієнтів психіатричного профілю

**За низьких доз кветіапіну діє як снодійне, за середніх – чинить вплив на настрій, а за високих – має антипсихотичний ефект. Кветіапін схвалено як засіб терапії першої лінії для пацієнтів із біполярною манією та депресією, а також як допоміжний препарат за великого депресивного розладу (ВДР). Пропонуємо до вашої огляд статті D.E. Curry et al. «A Brief Review of Quetiapine» видання The American Journal of Psychiatry Residents' Journal (2022 December; 20-22), присвяченої клінічним аспектам застосування кветіапіну та певним застереженням щодо його призначення.**

Антипсихотики є одними з найефективніших препаратів, які застосовують нині в психіатричній практиці для підтримувальної терапії у пацієнтів із шизофренією, манією або гострими проявами психозу. Кветіапін – антипсихотичний засіб другого покоління, розроблений для лікування шизофренії, отримав схвалення Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) ще 1997 р. Подальші дослідження сприяли схваленню його використання за біполярної манії та депресії, а також для ад'ювантної терапії за ВДР (Curry et al., 2022).

## Фармакологічні характеристики

Кветіапін є похідним дибензотіазепіну, який має дозозалежну клінічну ефективність. Як відомо, у низьких дозах (50 мг/добу) він чинить снодійну та седативну дію, що пояснюється блокадою рецепторів гістаміну I типу. За середніх доз (300 мг/добу) вплив препарату на настрій є вторинною ознакою як дофамінергічної (рецептор D<sub>2</sub>), так і серотонінергічної (рецептор 5HT<sub>2A</sub>) блокади. У вищих дозах (800 мг/добу) клінічні ефекти препарату опосередковуються блокадою серотонінергічних, мускаринових, α-адренергічних

і гістамінергічних рецепторів, що зумовлює його антипсихотичну активність (Stahl, 2021).

Метаболізм кветіапіну здійснюється із залученням системи цитохрому P450, переважно ферментів CYP 3A4 і CYP 2D6, задіяних до трансформації лікарського засобу. Щодо фармакокінетичних характеристик кветіапіну, то період напіввиведення вихідної сполуки становить 7 год, а біодоступність препарату в таблетованій формі за перорального приймання сягає майже 100% біодоступності у формі перорального розчину. Час досягнення максимальної концентрації в плазмі становить 1-2 год для препарату з негайним вивільненням та 5 год – для форми з пролонгованим вивільненням (DeVane et al., 2001; Nemeroff et al., 2002). Зв'язування з білками плазми становить 83%, а об'єм розподілу – 10±4 л/кг (DeVane et al., 2001). Їжа має мінімальний вплив на абсорбцію кветіапіну (Stahl, 2013).

Як відомо, кветіапін не чинить впливу на концентрацію літію в сироватці крові. Фенітоїн і тіорідазин підвищують кліренс кветіапіну, а кетоконазол – знижує. Клінічно значущого ефекту циметидину, галоперидолу, рисперидону або іміпраміну на фармакокінетику кветіапіну не виявлено. Тому може

знадобитися коригування дози кветіапіну за одночасного застосування з фенітоїном, тіорідазином або іншими потужними індукторами або інгібіторами CYP 3A4.

Норкветіапін, активний метаболіт кветіапіну, зумовлює анксиолітичну та антидепресивну дію препарату через інгібування транспортера норадреналіну і агонізм щодо рецепторів серотоніну (Stahl, 2013). Седативні ефекти кветіапіну іноді послаблюються за вищих доз, що потенційно може асоціюватися з високою спорідненістю норкветіапіну до транспортера норадреналіну і, як наслідок, підвищення синаптичного рівня норадреналіну.

## Клінічна ефективність Шизофренія

Доведено клінічну ефективність застосування кветіапіну при лікуванні пацієнтів із шизофренією, епізодами манії та симптомами психозів (Basumatary et al., 2018). Препарат сприяє редукції коморбідної афективної симптоматики, зокрема ознак депресії в осіб із шизофренією, а також поліпшенню когнітивного функціонування (Good et al., 2002). В основоположному дослідженні ефективності кветіапіну було виявлено, що він значуще перевершує плацебо та є порівняним із галоперидолом щодо купірування позитивних і негативних симптомів шизофренії (Arvanitis, Miller, 1997). В іншому масштабному дослідженні частота припинення терапії через її неефективність була нижчою у разі застосування кветіапіну у високих дозах, ніж у низьких, а також за приймання плацебо (Small et al., 1997). У високих дозах кветіапін був значуще ефективнішим за плацебо, зокрема за показниками короткої психіатричної оцінної шкали (BPRS) та шкали загального клінічного враження щодо тяжкості захворювання (CGI-S).

Кветіапін пролонгованого вивільнення (400-800 мг раз на добу) був ефективнішим, ніж плацебо, у пацієнтів із гострою шизофренією (n=588). Таке лікування, зокрема і швидке підвищення дози, добре переносилося пацієнтами (Kahn et al., 2007). У хворих на шизофренію в стабільній фазі кветіапін сприяв значному подовженню середнього часу до настання рецидиву та зниженню частоти рецидивів (Peuskens et al., 2007). Порівняно з антипсихотиками першого покоління та рисперидоном терапія кветіапіном пов'язана з нижчим ризиком рухових розладів (Srisurapanont et al., 2004).

## Біполярна манія

Ефективність застосування кветіапіну та галоперидолу як засобів монотерапії за біполярної манії вивчали у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому плацебо дослідженні з паралельними групами. Пацієнти (n=302) із біполярним афективним розладом (БАР) типу I (маніакальний епізод) були рандомізовані для 12-тижневого лікування кветіапіном (із гнучким дозуванням до 800 мг/день), плацебо або галоперидолом (до 8 мг/день). Основною змінною кінцевого результату ефективності була кількість балів за оцінкою шкалою манії Янга (YMRS) проти вихідного рівня до 21-го дня. Зазначений показник поліпшився на тлі терапії кветіапіном на 21-й день (p<0,01); підтверджено значущо перевагу препарату над плацебо на 84-й день (p<0,001). Галоперидол також був ефективнішим за плацебо на 21 і 84-й день лікування відповідно (p<0,001). Побічним ефектом у разі застосування кветіапіну була

сонливість (12,7% випадків). Екстрапірамідні симптоми, зокрема акатизія, виникали у 59,6% осіб у групі застосування галоперидолу, у 12,7% – кветіапіну, у 15,8% – плацебо. Більшість тих, хто відповів на терапію кветіапіном (84%), отримували препарат у дозі 400-800 мг/добу. На підставі аналізу даних дослідження вчені дійшли висновку про ефективність та хорошу переносимість кветіапіну. Профіль ефективності та переносимості галоперидолу (здатність призводити до екстрапірамідних побічних ефектів) підтвердив достовірність дослідження (McIntyre et al., 2005).

В іншому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому плацебо 12-тижневого дослідженні порівнювали ефективність та безпеку застосування кветіапіну й літію як засобів монотерапії у пацієнтів із манією за БАР типу I (n=301). Учасники були рандомізовані для лікування кветіапіном (із гнучкою дозою до 800 мг/день; n=107), літієм (n=98) або плацебо (n=97). Основним показником ефективності була зміна проти вихідного рівня показника за оцінкою шкалою YMRS на 21-й день, який визначали в балах (Bowden et al., 2005). Поліпшення (зменшення) показника YMRS було значно більшим для кветіапіну, ніж для плацебо, на 7-й день (p<0,01), а різниця між групами продовжувала збільшуватися до 21-го дня терапії та кінцевої точки – на 84-й день (p<0,001). Значуще більше пацієнтів групи приймання кветіапіну порівняно з плацебо відповідали критеріям відповіді за YMRS на 21-й день (53,3 проти 27,4%; p<0,001) і на 84-й день (72,0 проти 41,1%; p<0,001) відповідно. Ефективність застосування літію порівняно з плацебо була подібною до такої для кветіапіну.

Найпоширенішими побічними явищами під час терапії кветіапіном були сухість у роті, сонливість і збільшення ваги, тоді як лікування літієм асоціювалося з тремором і безсонням. У групах приймання кветіапіну та плацебо фіксували подібні низькі рівні побічних ефектів, пов'язаних з екстрапірамідними симптомами. Загалом було продемонстровано вищу ефективність та хорошу переносимість кветіапіну порівняно з плацебо у пацієнтів із біполярною манією.

## Біполярна депресія

У межах етапного дослідження BOLDER оцінювали ефективність монотерапії кветіапіном за біполярної депресії (БАР II типу) у дозах 300 і 600 мг порівняно з плацебо (Calabrese et al., 2005; Thase et al., 2006). Значне поліпшення показника за шкалою оцінювання депресії Монтгомери–Асберг (MADRS) спостерігали при застосуванні обох доз, але припинення терапії через побічні ефекти частіше траплялося у групі пацієнтів, які отримували кветіапін у вищій дозі. Так, у 8-тижневого дослідженні за участю пацієнтів із біполярною депресією кветіапін демонстрував значуще кращу ефективність за плацебо, тоді як статистичної різниці між літієм і плацебо не виявлено (Young et al., 2010). У лікуванні пацієнтів із БАР за гострої фази депресії кветіапін був ефективнішим, ніж плацебо, сприяючи поліпшенню показників за MADRS, тоді як для монотерапії пароксетином і плацебо не виявлено істотної різниці (McElroy et al., 2010). За даними метааналізу (n=3488), монотерапія кветіапіном була ефективною для лікування гострої біполярної депресії та профілактики епізодів манії / гіпоманії (Suttajit et al., 2014).

Зв'язок між початковою дозою кветіапіну та подальшим залученням психіатричних послуг вивчали F. Gianfrancesco et al. (2005). Було проаналізовано дані пацієнтів із БАР (n=2421) або шизофренією (n=581), які отримували монотерапію кветіапіном шонайменше 4 міс. монспіль у середніх початкових добових дозах 147 і 237 мг відповідно. Третина пацієнтів із шизофренією отримувала кветіапін <150 мг/добу, що є нижньою межею рекомендованого діапазону. Майже дві третини осіб із БАР мали початкові дози, нижчі від цієї нижньої межі. Хоча у пацієнтів із БАР або шизофренією вищі початкові дози кветіапіну можуть бути ефективнішими для стабілізації стану, що допомагає зменшити витрати на психіатричні послуги (як-от психічне здоров'я, частота госпіталізації тощо).

## КЕТИЛЕПТ® кветіапін

**Склад та форма випуску:** табл. в/плів. оболонкою 25 мг білістер, № 30  
табл. в/плів. оболонкою 100 мг білістер, № 30  
табл. в/плів. оболонкою 200 мг білістер, № 30

### ПОКАЗАННЯ

- Лікування шизофренії
- Лікування біполярних розладів, включаючи: маніакальні епізоди від помірного до тяжкого ступеня, пов'язані з біполярними розладами; великі депресивні епізоди, пов'язані з біполярними розладами
- Профілактика рецидивів у пацієнтів із біполярними розладами, у яких маніакальні напади піддавалися лікуванню кветіапіном

## Впевнений погляд у майбутнє



**Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; одночасний прийом інгібіторів цитохрому P450 3A4. **Побічні реакції.** Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астения, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. РП. №ЦА/8157/01/01-03. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

## Кетилепт Ретард® кветіапін ретард

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

### ПОКАЗАННЯ

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

## ПРАГНЕННЯ ДОСКОНАЛОСТІ



**Протипоказання.** Підвищена чутливість до дієвої речовини чи будь-якого компоненту препарату. **Протипоказано** одночасне застосування інгібіторів цитохрому P450 3A4. **Побічні реакції.** Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астения, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. РП. №ЦА/8157/02/01-03-04-05. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

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





## Великий депресивний розлад

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому плацебо дослідженні (РКД) порівнювали результати ад'ювантної терапії кветіапіном пролонгованої дії з ад'ювантним прийманням плацебо у пацієнтів із ВДР, у яких відповідь на терапію антидепресантами була незначущою. Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 65 років були у випадковий спосіб розподілені для приймання кветіапіну (150 або 300 мг/добу) або плацебо як доповнення до антидепресантів. Зокрема, первинною кінцевою точкою була зміна загальної бала за шкалою MADRS від моменту рандомізації до 6-го тижня. Вторинні зміни охоплювали відповідь (зниження за MADRS на  $\geq 50\%$  від моменту рандомізації) на 1 і 6-му тижнях відповідно, ремісію (показник за MADRS  $\leq 8$  балів) на 6-му тижні та зміни зпоказників за MADRS та шкалою тривоги Гамільтона (HARS) на 6-му тижні. Безпеку оцінювали протягом усього дослідження. Результати застосування кветіапіну продемонстрували перевагу над плацебо (за показником MADRS із 1-го тижня;  $p < 0,001$ ).

Середня зміна показника за MADRS від моменту рандомізації до 6-го тижня становила -15,26 і -14,94 бала для кветіапіну (150 і 300 мг/добу); для обох  $p < 0,01$  проти плацебо (-12,21 бала). Рівень відповіді, оцінений за MADRS, становив 55,4; 57,8 і 46,3% для кветіапіну (150 і 300 мг/добу) і плацебо відповідно. Показники ремісії за MADRS становили 36,1, 31,1 і 23,8% для кветіапіну 150 і 300 мг/добу і плацебо відповідно. Своєю чергою, показники частоти відмови від лікування через побічні ефекти становили 6,6; 11,7 і 3,7% для кветіапіну 150 і 300 мг/добу і плацебо відповідно. Найчастішими небажаними явищами були сухість у роті (20,4; 35,6 і 6,8% відповідно) і сонливість (16,8; 23,3 і 3,1% відповідно). Отже, додаткове приймання кветіапіну пролонгованої дії у дозах 150 і 300 мг/добу було ефективним у пацієнтів із ВДР, відповідь яких на лікування антидепресантами була незначущою. Отримані результати відповідали відомому профілю безпеки та переносимості кветіапіну (Bauer et al., 2009).

## Безсоння

Є обмежені дані щодо застосування кветіапіну в пацієнтів із безсонням. Зокрема, у подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні ефективності кветіапіну в низьких дозах для пацієнтів із первинним безсонням було продемонстровано користь застосування препарату, але результати були статистично незначущими. Пацієнтів із первинним безсонням за тиждень до початку лікування почали вести щоденник сну, після чого вони були рандомізовані для приймання кветіапіну 25 мг або плацебо щовечора протягом двох тижнів. Основними результатами вважали загальний час сну, затримку сну, активне функціонування протягом дня та задоволення від сну; побічні ефекти реєстрували як вторинний результат (Tassniyom et al., 2010). Завершили дослідження 13 пацієнтів (середній вік 45,95 року; діапазон 25–62 роки). У групі застосування кветіапіну середній загальний час сну збільшився на 124,92 хв, у групі плацебо – на 72,24 хв. Середня затримка сну зменшилася на 96,16 хв у групі приймання кветіапіну та на 23,72 хв – у групі плацебо. Дослідники дійшли висновку, що за терапії кветіапіном (25 мг на ніч) простежувалася тенденція до поліпшення стану пацієнтів із первинним безсонням на тлі незначної кількості побічних ефектів, але без статистичної значущості.

## Генералізований тривожний розлад

Результати систематичного огляду і метааналізу даних РКД підтвердили ефективність застосування кветіапіну в низьких дозах для невідкладного лікування дорослих пацієнтів із генералізованим тривожним розладом (ГТР) (Maneeton et al., 2016).

До метааналізу увійшли результати трьох РКД із застосуванням кветіапіну в пацієнтів із ГТР ( $n=2248$ ). Об'єднаний середній показник змін у групі учасників, які отримували кветіапін, був вищим, ніж у групі осіб, які приймали плацебо, і порівняним із показником для тих, хто застосовував селективні

інгібітори зворотного захоплення серотоніну. У деяких учасників покращився сон. Відповідь на лікування (за тяжкістю тривожності) і рівень ремісії за монотерапії кветіапіном пролонгованого вивільнення у дозах 50 і 150 мг/день були кращими, ніж у групі плацебо. Зведені показники припинення лікування з будь-яких причин та через побічні ефекти кветіапіну були вищими, ніж для групи плацебо. Отже, кветіапін є ефективним засобом для лікування ГТР у дорослих пацієнтів, його застосування у дозах 50–150 мг/добу може розглядатися як альтернативне лікування.

## Емоційно нестабільний розлад особистості

Дані сучасних досліджень підтверджують доцільність використання кветіапіну за емоційно нестабільного розладу особистості (ЕНРО) (також межовий розлад особистості, *borderline personality disorder*).

За результатами РКД, кветіапін (150 мг/добу) значуще зменшує загальну тяжкість симптомів ЕНРО (за шкалою Занаріні для оцінювання межового розладу), а також ознаки дратівливості та вербальної й фізичної агресії (Black et al., 2014). Так, 95 дорослих пацієнтів були у випадковий спосіб розподілені для приймання 150 мг/добу кветіапіну (група низьких доз;  $n=33$ ), 300 мг/добу кветіапіну (група середніх доз;  $n=33$ ) або плацебо ( $n=29$ ).

Встановлено, що учасники групи застосування низьких доз кветіапіну досягли значущого поліпшення показника за шкалою Занаріні порівняно з групою приймання плацебо. Зменшення часу до відповіді (зниження загального показника за шкалою Занаріні на  $\geq 50\%$ ) було значущим для груп використання низьких і середніх доз кветіапіну ( $p=0,007$  і  $p=0,011$  відповідно), порівняно з плацебо. Серед учасників, які завершили дослідження, 82, 74 і 48% були оцінені як «респонденти» у групах низьких і середніх доз приймання кветіапіну та плацебо відповідно. Серед побічних ефектів, що виникли під час лікування, фіксували седатію, зміну апетиту та сухість у роті. Загальні частки тих, хто завершив 8-тижневу фазу подвійного сліпого лікування, становили 67% для групи застосування низьких доз кветіапіну, 58% – для середніх доз кветіапіну та 79% – для плацебо). Загалом в учасників, які отримували кветіапін (150 мг/добу), спостерігалася значне зниження тяжкості симптомів ЕНРО порівняно з тими, хто отримував плацебо. Побічні ефекти були ймовірнішими в учасників, які приймали кветіапін у дозі 300 мг/добу.

Ці результати дослідження узгоджуються з іншими даними, які демонструють зниження імпульсивності та агресії на тлі приймання кветіапіну. Водночас, на думку науковців, необхідні подальші дослідження, у яких доцільно враховувати більшу тривалість терапії, додавати пацієнтів із супутньою психопатологією, а також групи лікування іншими психотропними засобами.

## Застосування кветіапіну для окремих груп пацієнтів

### Вагітні

Дані щодо застосування кветіапіну під час вагітності надзвичайно обмежені, хоча чітких доказів тератогенної дії немає. Серед ризиків для новонародженого, пов'язаних із застосуванням антипсихотичних засобів у третьому триместрі, – аномальні рухи м'язів і симптоми відміни (Stahl, 2021). З іншого боку, неконтрольовані психіатричні стани також можуть бути пов'язані з ушкодженням плода. Отже, рішення про початок або припинення антипсихотичної терапії у вагітних пацієнток слід приймати суто індивідуально.

## Діти та підлітки

Описано статистично значуще поліпшення показників за шкалою позитивних і негативних симптомів (PANSS) у підлітків із шизофренією на тлі монотерапії кветіапіном. Зокрема, у подвійному сліпому РКД пацієнти віком від 13 до 17 років ( $n=220$ ) із загальним показником за PANSS  $\geq 60$  балів були рандомізовані для 6-тижневого лікування кветіапіном у дозах 400 і 800 мг/добу або отримання плацебо (Findling et al., 2012).

Ефективність визначали за зміною загального показника за PANSS проти вихідного рівня до 42-го дня. Кінцеві точки щодо безпеки охоплювали побічні явища, біохімічні показники, схильність до суїциду та екстрапірамідні симптоми. Середня зміна загального показника за PANSS проти вихідної до кінцевої точки становила для кветіапіну -27,31 бала у дозі 400 мг/добу, -28,44 бала – у дозі 800 мг/добу та -19,15 бала – для плацебо.

Деякі вторинні результати щодо ефективності, зокрема з балом за шкалою глобального клінічного враження – поліпшення (CGI-I), підтвердили первинну оцінку результату, оскільки поліпшення було значущим за терапії кветіапіном, ніж за приймання плацебо. Побічні явища, пов'язані із застосуванням кветіапіну, відповідали його відомому профілю у дорослих пацієнтів із шизофренією.

Отже, у цьому 6-тижневому дослідженні за участю підлітків лікування кветіапіном (400 і 800 мг/добу) сприяло значущій редукції симптомів шизофренії, зокрема зміні основного показника ефективності за шкалою PANSS. Загалом препарат добре переносився.

За деякими даними, також підтверджено користь ефективності кветіапіну в лікуванні біполярної манії у підлітків. Так, у 26-тижневому дослідженні монотерапія кветіапіном із гнучким дозуванням 400–800 мг/добу з можливістю зниження дози залежно від переносимості загалом була безпечною і добре переносилася у пацієнтів віком від 10 до 17 років із БАР I типу ( $n=205$ ) (Findling et al., 2013). Є обмежені докази щодо застосування кветіапіну в підлітків за біполярної депресії та у дітей із розладами спектра аутизму (Suttajit et al., 2014; Curry et al., 2022).

## Потенціал зловживання

Зловживання кветіапіном є достатньо поширеним явищем у деяких країнах. Цим препаратом зловживають набагато частіше, ніж будь-яким іншим антипсихотиком другого покоління (Klein et al., 2017). Лікарі невідкладно мають знати про клінічні ефекти, які можуть виникнути внаслідок зловживання антипсихотичними засобами другого покоління, серед яких найпоширенішими є клінічні ефекти з боку центральної нервової системи, як-от сонливість, сплутаність свідомості та збудження. Серед інших серйозних клінічних небажаних явищ, які можуть спостерігатися в разі зловживання антипсихотиками другого покоління, – гіпотензія, пригнічення дихання та судоми.

## Побічні ефекти

Класичні побічні ефекти кветіапіну: розмитість зору, сухість у роті, затримку сечі, закріп і паралітичну кишкову непрохідність. Блокада рецепторів гістаміну I типу призводить до седативного ефекту, а також вважається причиною дозозалежного збільшення ваги. Запаморочення, артеріальна гіпотензія та непритомність є наслідком блокади  $\alpha$ -1-адренергічного рецептора (Stahl, 2021). Антихолінергічні небажані явища, особливо при застосуванні препарату у високих дозах, є наслідком блокади мускаринових холінергічних рецепторів. Порушення регуляції температури є незалежним від дози несприятливим ефектом, який, імовірно, є результатом антагонізму дофамінових (D2) і серотонінових (5HT2A) рецепторів. Важливо, що порівняно з антипсихотичними засобами першого покоління кветіапін та його плазмовий метаболіт норкветіапін мають спорідненість до 5HT2 та дофамінових D1- і D2-рецепторів у головному мозку. Саме така комбінація антагонізму щодо рецепторів (із більшою селективністю до 5HT2, ніж до D2) асоційована зі зниженням частоти екстрапірамідних симптомів. Втім, екстрапірамідні симптоми і пізня дискінезія є так званими ризиками терапії кветіапіном (Stahl, 2013).

Кветіапін також може зумовлювати злов'язний нейролептичний синдром через блокаду рецепторів дофаміну, хоча цей побічний ефект є вкрай рідкісним. Серед метаболічних побічних реакцій підвищення рівня тригліцеридів, резистентність до інсуліну та гіпотиреоз в разі застосування препарату в середніх і високих дозах. Через резистентність до інсуліну

кветіапін пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу.

Щодо застосування кветіапіну є особливе застереження («black box warning», пов'язане зі смертю літніх пацієнтів із деменцією; вважається, що цей ризик посилюється в разі використання препарату у високих дозах (Curry et al., 2022)). Водночас це може бути пов'язано із частим застосуванням препарату не за призначенням (для контролю поведінкових і психологічних симптомів деменції у пацієнтів літнього віку) (Ganzetti et al., 2021).

За даними метааналізу даних 69 РКД, присвячених застосуванню кветіапіну в літніх пацієнтів, побічними ефектами, про які найчастіше повідомлялося, були сонливість (25–39%), запаморочення (15–27%), головний біль (10–23%), постуральна гіпотензія (6–18%) і збільшення маси тіла (11–30%). Порівняно з плацебо терапія кветіапіном значно частіше спричиняла когнітивні порушення, падіння і травми, а також була пов'язана з підвищенням смертності пацієнтів із паркінсонізмом, але не з деменцією. Кветіапін, порівняно з рисперидоном і оланзапіном, асоційований зі значно нижчим ризиком смерті й цереброваскулярних подій. Терапія кветіапіном сприяла зменшенню частоти метаболічних розладів порівняно з лікуванням оланзапіном, але не рисперидоном (El-Saifi et al., 2016).

## Лікарські взаємодії

Зокрема, рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн і фенобарбітал знижують рівні кветіапіну через ферментативну індукцію цитохрому 3A4 (Stahl, 2021). Фенітоїн здатний знижувати рівень кветіапіну до п'яти разів. І навпаки, кетоконазол та інші антимікотичні представники цього класу є потужними інгібіторами CYP 3A4, що потенційно може призвести до підвищення рівня препарату. Низка противірусних препаратів, які застосовують пацієнти з ВІЛ/СНІД та гепатитом С, також є сильними інгібіторами цитохрому 3A4.

Кветіапін є засобом, що подовжує інтервал QT, тому одночасне застосування з аміодароном, соталолом, метадоном або фторхінолонами може супроводжуватися ризиком подовження інтервалу QT і аритміями типу «пірует» (torsades de Pointes) (Procysbyn et al., 2019).

Лікарські засоби, які застосовують для лікування пацієнтів із хворобою Паркінсона (як-от леводопа, ропінірол або праміпексол), можуть взаємодіяти з кветіапіном, а комбіноване застосування з антагоністами дофаміну (як-от метоклопрамід) пов'язане з розвитком екстрапірамідних симптомів.

Антигіпертензивні препарати та  $\alpha$ -адреноблокатори, зокрема тамсулозин, можуть посилювати гіпотензивний ефект кветіапіну. Інші синергетичні взаємодії можливі з антихолінергічними препаратами (трициклічні антидепресанти, інгібітори холінестерази та антигістамінні засоби), антидіабетичними препаратами, стимуляторами та депресантами центральної нервової системи, як-от опіоїди, бензодіазепіни та алкоголь. Кветіапін слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають варфарин, оскільки за такого поєднання можливе підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Зокрема, повідомлялося про 11-разове підвищення рівня кветіапіну, коли препарат приймали в комбінації з протипловетним засобом апредітантом (Procysbyn et al., 2019).

## Висновки

Підсумовуючи, D.E. Curry et al. зазначають, що кветіапін є атипичним антипсихотичним препаратом, схваленим для терапії першої лінії за шизофренією, біполярної манії та депресії, а також як допоміжний засіб за ВДР. У разі застосування в низьких дозах кветіапін має снодійний ефект, у середніх дозах – чинить вплив на настрій, а у високих – має антипсихотичну дію. Нині є обмежені докази щодо ефективності застосування кветіапіну при безсонні, тому лікарям-практикам, які призначають його, слід пам'ятати про значний потенціал зловживання цим препаратом.

Підготувала **Олександра Демецька**



# Кетилепт® Ретард

КВЕТІАПІН



## ПРАГНЕННЯ ДОСКОНАЛОСТІ

### Показання\*

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



Склад та форма випуску: табл. пролонг. дії., в/о 50 мг № 60; 200 мг № 60; 300 мг № 60; 400 мг № 60. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Протипоказане одночасне застосування інгібіторів цитохрому Р450 3А4. Побічні реакції. Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астения, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. №UA/8157/02/01-03-04-05. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина\*

Інформація для професійної діяльності фахівців в області охорони здоров'я, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

\*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

