

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КВЕТИАПИНА ФУМАРАТА С ДЛИТЕЛЬНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, ПРИНИМАЕМОГО ОДИН РАЗ В ДЕНЬ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ: ДАННЫЕ ПУЛА РАНДОМИЗИРОВАННЫХ, ДВОЙНЫХ-СЛЕПЫХ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ¹

Д. Мюлиен, К. Хьюзар, М. Брехер

Швеция, США

Только 50% больных шизофренией соблюдают предписанный режим лечения, что может приводить к повторным обострениям, госпитализациям и суицидальным попыткам [3, 17, 21, 32]. На приверженность лечению влияет ряд факторов, к которым относятся недостаточная критичность пациентов, непонимание преимуществ терапии, опыт побочных эффектов, а также сложная схема приема препаратов, включая необходимость их приема несколько раз в день [11, 22, 25].

Кветиапин – атипичный антипсихотик, показавший свою эффективность в отношении широкого круга нарушений, выявляемых у больных шизофренией, в том числе позитивной и негативной симптоматики, когнитивных и аффективных расстройств [2, 4, 9, 10, 24, 27–31]. Также был установлен хороший профиль безопасности и переносимости препарата [2, 6]: так, выраженность экстрапирамидных расстройств при применении кветиапина во всех разрешенных дозах не отличалась от плацебо, так же как и уровень пролактина [2]. Среди побочных эффектов при непродолжительном назначении кветиапина наиболее часто встречалась сонливость, которая обычно уменьшалась с течением времени [2]. При длительном лечении чаще наблюдалась прибавка в весе [5].

Кветиапин немедленного высвобождения требует двух-трехкратного приема в день, а рекоменду-

емая терапевтическая доза препарата достигается в течение 5 и более дней. Необходимость сохранения клинических преимуществ кветиапина в сочетании с желанием улучшить соблюдение предписанного режима терапии путем упрощения схемы приема препарата способствовали разработке кветиапина фумарата длительного высвобождения, принимаемого один раз в день при возможности достижения терапевтической дозы на второй день лечения. К февралю 2008 г. препарат был зарегистрирован в 17 странах (в России зарегистрирован под торговым названием «Сероквель Пролонг»).

В трех мультицентровых, рандомизированных, двойных-слепых клинических исследованиях кветиапин длительного высвобождения, назначаемый 1 раз в день, сопоставлялся с плацебо; активным контролем являлся кветиапин немедленного высвобождения. Было показано, что Сероквель Пролонг в дозах 400, 600 и 800 мг в день, достигаемых на вторые сутки терапии, эффективен для лечения обострения шизофрении, в том числе в отношении госпитализированных больных [14, 19]. Кроме того, препарат при длительном применении позволял значительно снизить риск повторных обострений [23]. Эффективность сохранялась без ухудшения переносимости в случаях, когда Сероквель Пролонг назначался после лечения кветиапином немедленного высвобождения или другим антипсихотиком [12, 20].

Учитывая тот факт, что дизайн трех упомянутых исследований не имел существенных различий, данные, полученные в ходе их проведения, были суммированы, что позволило осуществить более полную оценку профиля безопасности и переносимости нового препарата у больных с острой шизофренией.

¹ Расширенный реферат статьи Meulien D., Huizar K., Brecher M. Safety and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: pooled data from randomised, double-blind, placebo-controlled studies // Hum. Psychopharmacol. 2010. Vol. 25. P. 103–115.

Материалы и методы

Исследования длительностью 6 недель проводились в Восточной Европе, Азии, Индии, Южной Африке (39 центров), США (2 исследования – 85 центров) и Канаде (4 центра). Включались пациенты в возрасте 18–65 лет с обострением шизофрении (кататоническая, дезорганизованная, параноидная или недифференцированная) по DSM-IV. Лечение проводилось как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Тяжесть расстройств по PANSS [16] должна была составлять не менее 70 баллов в двух исследованиях, и 60 баллов – в одном, а также >4 по одному из следующих пунктов: бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение или подозрительность/идеи преследования; по шкале общего клинического впечатления тяжесть (CGI-S) – не менее 4 (умеренно или тяжело болен); наличие ухудшения в течение последних трех недель.

К критериям исключения относились: отсутствие диагноза шизофрении, злоупотребление психоактивными веществами и болезни зависимости, госпитализация по поводу текущего обострения шизофрении более чем за месяц до начала исследования, какие-либо клинически значимые соматические состояния (тяжелое поражение почек, печени, коронарных артерий), неадекватный ответ на предшествующую терапию двумя или более антипсихотиками. В двух исследованиях исключались больные с нестабильным или нелеченым сахарным диабетом, в одном – персистирующая тахикардия.

В двух исследованиях Сероквель Пролонг назначался в дозах 400 мг, 600 мг (доза достигалась на второй день лечения) или 800 мг в день на третьи сутки терапии (кветиапин немедленного высвобождения – 400 мг на 5 день или 800 мг на 7 день). В одном исследовании доза кветиапина длительного высвобождения составляла 300 мг (назначалась сразу же в первый день), 600 мг (на 5 день) или 800 мг (8 день); кветиапин немедленного высвобождения – 300 мг или 600 мг на 4 и 6 день соответственно. Во всех случаях кветиапин немедленного высвобождения распределялся на 2 приема.

Предшествующая антипсихотическая терапия, в том числе нормотимики, гипнотики, антидепрессанты, анксиолитики отменялись за 48 часов до рандомизации. Пациенты исключались из исследования, если им была сделана инъекция депонированной формы антипсихотика менее чем за 1 временной интервал его действия до назначения исследуемого препарата. Для лечения ажитации в первые 6 дней исследования допускалось назначение лоразепама (до 6 мг в день) или оксазепам (до 60 мг в день). Применение флуоксетина было запрещено за 14 дней перед рандомизацией. Антихолинергические препараты назначались только для лечения экстрапирамидных расстройств (ЭПР).

Переносимость лечения оценивалась на каждом визите. Специальное внимание уделялось опреде-

лению выраженности сонливости, ЭПР, тахикардии, постуральной гипотензии и удлинения интервала QT. Лабораторные показатели (биохимия крови, гематология, анализ мочи) определялись в начале исследования и при его завершении.

Результаты

Всего было рандомизировано 1685 пациентов: Сероквель Пролонг получал 951 больной (91 чел. – 300 мг; 227 чел. – 400 мг; 310 чел. – 600 мг; 323 чел. – 800 мг), кветиапин немедленного высвобождения – 414 чел. (90 чел. – 300 мг, 123 чел. – 400 мг; 86 чел. – 600 мг; 115 чел. – 800 мг), плацебо – 319 чел., один пациент не принимал никаких исследуемых продуктов. Демографические и клинические характеристики в каждой из лечебных групп были сходными за исключением расы и веса. Исходный уровень тяжести расстройств по PANSS был несколько ниже в группе больных, получающих кветиапин немедленного высвобождения в дозе 300 мг или 600 мг, что отражает некоторые отличия в критериях включения в одно из исследований.

Средняя длительность (медиана) приема препаратов составляла 30,6 дней для плацебо, 31,8 дней для кветиапина длительного высвобождения и 29,4 дня для кветиапина немедленного высвобождения. Соблюдение предписанного режима приема препаратов было сходным (90,4%–96,7% больных аккуратно выполняли назначения).

Переносимость лечения. Общее количество побочных эффектов было близким у больных, получающих Сероквель Пролонг – 69,5% и кветиапин немедленного высвобождения (72,5%), превышая уровень плацебо (61,4%); соответственно 43,3%, 45,9% и 30,7% случаев побочных эффектов исследователи расценили как связанные с приемом препарата. Большинство побочных эффектов было легкой или умеренной тяжести вне зависимости от дозы кветиапина; привело к преждевременному выбыванию из исследования – 6,4%–7,5% из них. Число тяжелых нежелательных явлений было близким во всех трех сравниваемых группах (3,9%–4,4%).

У больных, получающих Сероквель Пролонг, чаще всего встречались следующие побочные эффекты: седация (12,7%), сухость во рту (12,1%), сонливость (12,1%), что соответствовало частоте их встречаемости у кветиапина немедленного высвобождения (15,7%, 9,2% и 13,3% соответственно). Частота возникновения связанных с сомнолентностью побочных эффектов (собственно сонливость, седация, вялость, «леность»), составляла в группе кветиапина длительного высвобождения 22,5%–28,6%; в группе кветиапина немедленного высвобождения – 8,1%–43,0% и в группе плацебо – 10,3%, однако в большинстве случаев она была легкой или умеренной выраженности (100% для плацебо и >96% для обеих форм кветиапина). Время возникновения сонливости (медиана) – 4 дня в слу-

чаях назначения плацебо, 3 дня – для кветиапина длительного высвобождения и 2 дня для кветиапина немедленного высвобождения. Ее средняя длительность составляла $9,8 \pm 11,6$ дня, $18,1 \pm 15,1$ дня и $17,2 \pm 15,6$ дня соответственно.

Тахикардия наблюдалась у 2,9% больных, получавших Сероквель Пролонг, по сравнению с 6,5% для кветиапина немедленного высвобождения и 1,3% для плацебо. Медиана ее возникновения – 4,5; 5,0 и 11,5 дней соответственно. Синкопальные состояния возникали крайне редко: 1 случай (после 28 дней лечения) у пациента, принимавшего плацебо; 3 случая на кветиапине длительного высвобождения (доза 600 мг – на 2 и 13 день; доза 800 мг – на 7 день) и еще один случай на кветиапине немедленного высвобождения (800 мг – на 5 день).

Постуральная гипотензия наблюдалась у 8,5% больных из группы кветиапина длительного высвобождения, 10,1% – кветиапина немедленного высвобождения и 5,6% – плацебо. Медиана возникновения – 2, 5 и 2 дня соответственно.

Ни одного побочного эффекта, связанного с удлинением интервала QT, выявлено не было. Частота возникновения $QTc \geq 450$ мс составляла 0,8% для плацебо и 0,6% для обеих форм кветиапина (у больных этих групп к концу исследования также было выявлено небольшое дозозависимое увеличение частоты сердечных сокращений).

У одного пациента, получавшего кветиапин длительного высвобождения в дозе 800 мг, отмечалась нейтропения.

Частота возникновения экстрапирамидной симптоматики составляла 7,5% у больных, принимавших Сероквель Пролонг, 7,7% – кветиапин немедленного высвобождения и 4,7% – плацебо. За исключением одного, все случаи данных побочных эффектов были легкой или умеренной тяжести при отсутствии заметной связи с дозой препарата. Акатизия выявлялась в 1,8% случаев для кветиапина длительного высвобождения, что практически не отличалось от плацебо (1,3%). Для кветиапина немедленного высвобождения она встречалась несколько чаще, оставаясь, тем не менее, на достаточно низком уровне – 2,4% (3,3%, 1,6%, 4,7% и 0,9% для доз 300 мг, 400 мг, 600 мг и 800 мг соответственно). Между лечебными группами не было различий в динамике общей оценки по шкале Simpson-Angus (SAS) и рейтинговой шкале акатизии Barnes (BARS). Доля больных, получавших антихолинергические препараты, составляла 4,3% для кветиапина длительного высвобождения, 4,8% для кветиапина немедленного высвобождения и 6,3% для плацебо. Использование корректоров не зависело от дозы препарата и снижалось в течение исследования.

Исходный уровень пролактина был близким во всех трех группах. Количество побочных эффектов, потенциально связанных с повышением пролактина, у больных, получавших кветиапин, было невелико и сопоставимо с плацебо. Отмечено два слу-

чая эректильной дисфункции и один случай задержки эякуляции на кветиапине длительного высвобождения, один случай снижения либидо на кветиапине немедленного высвобождения и по одному случаю сексуальной дисфункции на кветиапине немедленного высвобождения и плацебо.

Не выявлено выраженных различий в уровне глюкозы плазмы и HbA_{1c} при небольшом увеличении показателей в группах кветиапина по сравнению с плацебо. У больных, получавших различные формы кветиапина, результаты были близкими без дозозависимых закономерностей. Клинически значимое увеличение глюкозы плазмы ($>6,99$ ммоль/л) наблюдалось у 8,7% пациентов на кветиапине длительного высвобождения по сравнению с 6,7% на кветиапине немедленного высвобождения.

Прибавка в весе более 7% отмечалась у 13,7% больных, получавших Сероквель Пролонг, 19,5% – на кветиапине немедленного высвобождения и 6,7% – на плацебо.

У больных из групп кветиапина не было выявлено клинически значимых изменений уровня холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности. Число пациентов с клинически значимым увеличением триглицеридов ($\geq 2,26$ ммоль/л) составляло 17,6% для кветиапина длительного высвобождения и 15,6% для кветиапина немедленного высвобождения.

В целом, Сероквель Пролонг хорошо переносился. Относительное количество случаев побочных эффектов в течение первой недели лечения составляло 43,0%, что практически полностью совпадает с результатами у больных, получавших кветиапин немедленного высвобождения – 42,0% (на плацебо – 31,9%). Досрочное прекращение участия в исследовании из-за побочных эффектов в течение 1 недели наблюдалось у 10 (1,5%), 2 (0,8%) и 2 (0,9%) больных соответственно. Причины отказа от продолжения терапии вследствие побочных эффектов в этот период зеркально отражали причины прекращения лечения из-за нежелательных явлений на всем протяжении исследования: сонливость (1,3%–9,0%), седация (3,4%–9,2%), сухость во рту (0,9%–6,8%), головокружение (2,6%–5,9%), головная боль (2,5%–6,4%), бессонница (2,8%–7,2%). Каких-либо специальных побочных эффектов у кветиапина длительного высвобождения не было, так же как не отмечалось их зависимости от дозы препарата. В течение первой недели было зарегистрировано 2 синкопальных состояния и 5 случаев тахикардии. Постуральная гипотензия наблюдалась в сходном числе случаев во всех трех исследуемых группах (5,3%–7,8%).

Обсуждение

Кветиапин длительного высвобождения (Сероквель Пролонг) является новым эффективным препаратом для лечения шизофрении, принимаемым 1 раз в день в интервале доз 400–800 мг в день. Препарат обычно хорошо переносится, а частота встре-

чаемости и профиль его побочных эффектов эквивалентен кветиапину немедленного высвобождения, принимаемому дважды в день, не обнаруживая дозозависимого эффекта.

Большинство побочных эффектов при приеме кветиапина длительного высвобождения легкой/умеренной тяжести. Чаще всего наблюдаются сонливость/седация, сухость во рту, головокружение, головная боль, бессонница и ортостатическая гипотензия. Сонливость (как и при применении кветиапина немедленного высвобождения) обычно умеренно выражена и преходяща, наблюдаясь на ранних стадиях лечения [13].

Частота встречаемости и выраженность экстрапирамидных расстройств невелика для обоих препаратов, хотя и выше, чем при применении плацебо. Число случаев акатизии было сопоставимо с плацебо. С течением времени среднее значение данного показателя по шкалам уменьшалось; при этом у большинства больных в период исследования отмечалось либо улучшение, либо отсутствие изменений.

Изменение витальных показателей не достигало клинически значимого уровня. У пациентов, получавших Сероквел Пролонг, наблюдалось некоторое увеличение частоты пульса по сравнению с больными, принимавшими плацебо. В большинстве случаев наблюдавшиеся отклонения не сопровождались головокружением, ортостатической гипотензией и тахикардией. В целом, изменение витальных показателей было сходным для кветиапина длительного высвобождения и кветиапина немедленного высвобождения. Тахикардия, ортос-

татическая гипотензия, синкопальные состояния отмечались в небольшом числе случаев и встречались с одинаковой частотой у больных всех исследуемых групп. Быстрое наращивание дозы в течение первой недели терапии кветиапином длительного высвобождения не приводило к учащению этих побочных эффектов.

Увеличение веса у больных обеих групп кветиапина было сходным, но выше, чем у пациентов, получавших плацебо. Лабораторные исследования не выявили у больных увеличения холестерина плазмы, липопротеидов высокой и низкой плотности. Глюкоза и триглицериды были несколько повышены в группе кветиапина длительного высвобождения по сравнению с плацебо, но ниже по сравнению с показателями у пациентов, принимавших кветиапин немедленного высвобождения.

В целом, клинически эффективные дозы кветиапина длительного высвобождения являются хорошо переносимыми, без ухудшения этих показателей для высоких доз (600 мг и 800 мг) по сравнению с низкими (400 мг в день). Быстрое наращивание дозы не приводит к увеличению и появлению новых побочных эффектов. Представленные результаты соответствуют данным, полученным в других исследованиях [12, 20].

Данные о переносимости препарата Сероквел Пролонг при более простом режиме приема предрасполагают к большей приверженности лечению больных при их переводе на данный препарат с кветиапина немедленного высвобождения, что может способствовать профилактике повторных психотических приступов [7, 8, 11, 15, 18, 26].

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM IV. 1996.
2. Arvanitis L.A., Miller B.G. The Seroquel Trial 13 study group. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo // *Biol. Psychiatry*. 1997. Vol. 42. P. 233–246.
3. Ascher-Svanum H., Faries D.E., Zhu B. et al. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67. P. 453–460.
4. Borison R.L., Arvanitis L.A., Miller B.G. The US Seroquel Study Group. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996. Vol. 16. P. 158–169.
5. Brecher M., Leong R., Stening G., Osterling-Koskinen L., Jones A.M. Quetiapine and long-term weight change: a comprehensive data review of patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 597–603.
6. Cheer S.M., Wagstaff A.J. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia // *CNS Drugs*. 2004. Vol. 18. P. 173–199.
7. Citrome L., Volavka J. The promise of atypical antipsychotics: fewer side effects mean enhanced compliance and improved functioning // *Postgrad. Med.* 2004. Vol. 116. P. 49–63.
8. Csernansky J.G., Schuchart E.K. Relapse and rehospitalization rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics // *CNS Drugs*. 2002. Vol. 16. P. 473–484.
9. De Nayer A., Windhager E., Irmansyah et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia switched from other antipsychotics // *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* 2003. Vol. 7. P. 59–66.
10. Emsley R., Oosthuizen P. The new and evolving pharmacotherapy of schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North. Am.* 2003. Vol. 26. P. 141–163.
11. Fleischhacker W.W., Oehl M.A., Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 16, Suppl. 64. P. 10–13.
12. Ganesan S., Agambaram V., Randeree F. et al. Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia // *Curr. Med. Res.* 2007. Vol. 23. P. 1–12.
13. Goldstein J., Paulsson B., Sweitzer D., Zhong K. A review of the evidence for somnolence with quetiapine treatment. Poster NR 259 presented at the 158th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Atlanta, GA, USA, 21–26 May, 2005.
14. Kahn R.S., Schulz S.C., Palazov V.D. et al. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 832–842.
15. Kane J.M. Schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. P. 34–41.
16. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1987. Vol. 13. P. 261–276.
17. Keith S.J., Kane J.M. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 64. P. 1308–1315.
18. Leucht S., Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67, Suppl. 5. P. 3–8.
19. Lindenmayer J.P., Brown D., Liu S. et al. The efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in hospitalized patients with acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Psychopharmacol. Bull.* 2008. Vol. 41. P. 11–35.
20. Moller H., Johnson S., Mateva T. et al. Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 23. P. 95–105.

21. Montross L.P., Zisook S., Kasckow J. Suicide among patients with schizophrenia: a consideration of risk and protective factors // Ann. Clin. Psychiatry. 2005. Vol. 17. P. 173–182.
22. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 487–497.
23. Peuskens J., Trivedi J.K., Malyarov S. et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients // Psychiatry. 2007. Vol. 4. P. 34–50.
24. Purdon S.E., Malla A., Labelle A., Lit W. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol // J. Psychiatr. Neurosci. 2001. Vol. 26. P. 137–149.
25. Rettenbacher M.A., Hofer A., Eder U. et al. Compliance in schizophrenia: psychopathology, side effects, and patients' attitudes toward the illness and medication // J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65. P. 1211–1218.
26. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // Arch. Gen. Psychiatry. 1999. Vol. 56. P. 241–247.
27. Sajatovic M., Mullen J.A., Sweitzer D.E. Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 63. P. 1156–1163.
28. Sax K.W., Strakowski S.M. Attentional improvement following quetiapine fumarate treatment in schizophrenia // Schizophr. Res. 1998. Vol. 33. P. 151–155.
29. Small J.G., Hirsch S.R., Arvanitis L.A. et al. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo // Arch. Gen. Psychiatry. 1997. Vol. 54. P. 549–557.
30. Velligan D.I., Newcomer J., Pultz J. et al. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? // Schizophr. Res. 2002. Vol. 53. P. 239–248.
31. Velligan D.I., Prihoda T.J., Sui D. et al. The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings // J. Clin. Psychiatry. 2003. Vol. 64. P. 524–531.
32. Weiden P.J., Kozma C., Grogg A., Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia // Psychiatr. Serv. 2004. Vol. 55. P. 886–891.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КВЕТИАПИНА ФУМАРАТА С ДЛИТЕЛЬНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, ПРИНИМАЕМОГО ОДИН РАЗ В ДЕНЬ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ: ДАННЫЕ ПУЛА РАНДОМИЗИРОВАННЫХ, ДВОЙНЫХ-СЛЕПЫХ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Д. Мюлиен, К. Хьюзар, М. Брехер

Введение. Фумарат кветиапина длительного высвобождения (кветиапин XR) является новой формой, которая применяется 1 раз в день и режим титрации которой проще по сравнению с кветиапином немедленного высвобождения, что может потенциально улучшить приверженность пациентов к назначенному лечению.

Методы. Переносимость кветиапина XR изучалась на основе анализа пула данных трех двойных-слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований III фазы с активным контролем в виде кветиапина немедленного высвобождения.

Результаты. Число побочных эффектов было сходным для кветиапина XR (69,5%) и кветиапина немедленного высвобождения (72,5%). Большинство побочных эффектов было легкой или умеренной выраженности и соответствовали наблюдавшимся при назначе-

нии кветиапина немедленного высвобождения. Быстрая титрация дозы кветиапина XR не способствовала возникновению новых побочных эффектов и так же хорошо переносилась, как и кветиапин немедленного высвобождения.

Выводы. Результаты анализа пула показали, что кветиапин XR, назначаемый 1 раз в день, так же хорошо переносится, как и кветиапин немедленного высвобождения, назначаемый 2 раза в день. Эти данные, вкуче с простой титрацией кветиапина XR, что позволяет достичь терапевтически эффективной дозы препарата на второй день применения, потенциально могут улучшить приверженность к лечению пациентов с шизофренией.

Ключевые слова: кветиапин фумарат длительного высвобождения, шизофрения, переносимость, анализ пула, психоз.

SAFETY AND TOLERABILITY OF ONCE-DAILY EXTENDED RELEASE QUETIAPINE FUMARATE IN ACUTE SCHIZOPHRENIA: POOLED DATA FROM RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDIES

D. Meulien, K. Huizar, M. Brecher

Introduction. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) is a new formulation that allows once-daily dosing and a titration regimen that is simpler than that of immediate release quetiapine (quetiapine IR) and may potentially increase patients' adherence to their prescribed medication.

Methods. The tolerability of quetiapine XR was examined in an analysis of pooled data from three Phase III, double-blind, placebo-controlled, randomised studies with quetiapine IR as a reference treatment.

Results. The overall incidence of adverse events (AEs) was similar for quetiapine XR (69.5%) and quetiapine IR (72.5%). Most AEs were mild to moderate in severity and in line with those observed with queti-

apine IR. The more rapid dose titration of quetiapine XR did not produce any new safety concerns and was as well tolerated as the regimen for quetiapine IR.

Conclusions. The results of this pooled analysis show that quetiapine XR administered once daily is generally as well tolerated as quetiapine IR given twice daily. These data, together with the simpler dose-titration of quetiapine XR that allowed therapeutically effective doses to be reached by Day 2, suggest that this formulation potentially may improve adherence in patients with schizophrenia.

Key words: extended release quetiapine fumarate, schizophrenia, tolerability, pooled analysis, psychosis.

Все авторы – сотрудники фармацевтической компании АстраЗенека; e-mail: karin.huizar@astrazenca.com