

QUETIAPIN V LÉČBĚ DEPRESIVNÍ FÁZE BIPOLÁRNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHY

prof. MUDr. Jaroslav Bouček, CSc.

Psychiatrická klinika LF UP Olomouc

Psychiatrická ambulance PL Šternberk, pracoviště Olomouc

Psychologický ústav LF MU Brno

V článku je charakterizována bipolární afektivní porucha včetně subtypů bipolární poruchy I a II a quetiapin jako antipsychotikum 2. generace. Stručně jsou probrány indikace quetiapinu u psychóz schizofrenního okruhu, v léčbě akutní manie a další. Především je prezentována studie BOLDER, prokazující účinnost quetiapinu v léčbě depresivní fáze bipolární afektivní poruchy.

Klíčová slova: manická a depresivní fáze bipolární afektivní poruchy, quetiapin, indikace quetiapinu.

QUETIAPINE IN THE TREATMENT OF DEPRESSIVE EPISODE BAD

There are characterised the bipolar affective disorder inclusive bipolar I and II disorder and quetiapine as antipsychotic the second generation. There are written the indications of quetiapine by schizophrenia, by acute mania etc. It was presented BOLDER trial, where quetiapine has proved effectivity in the treatment of depressive episode BAD.

Key words: mania and depressive episode of BAD, quetiapin, indication of quetiapin.

Psychiat. pro Praxi, 2007; 8(5): 222–224

Charakteristika bipolární afektivní poruchy

Bipolární afektivní porucha (BAP) je závažnou duševní poruchou, jejíž celoživotní prevalence se pohybuje mezi 1–2% (1), s fázickým průběhem a vysokým podílem dědičnosti (kolem 80%) (14). Její výskyt u mužů a žen je přibližně stejný (1:1). Je to v zásadě rekurentní a celoživotní psychiatrická porucha.

BAP je charakterizována fázemi manie nebo hypomanie, kterým předchází nebo po nich následuje fáze depresivní. Vyskytne-li se současně v průběhu jedné fáze onemocnění manické i depresivní symptomatologie, hovoříme o smíšené fázi.

Diagnostika BAP dle MKN-10 a DSM-IV (americká klasifikace) se částečně liší; zatímco MKN-10 připouští výskyt jedné manické fáze jako vlastní diagnostickou jednotku, DSM-IV již první manickou fázi řadí k bipolární afektivní poruše. Podle DSM-IV samotná hypomanie nestačí pro diagnózu bipolární poruchy, více hypomanických fází náleží pak do cyklotymie. Pro naši praxi lze doporučit respektování dělení BAP dle DSM-IV na bipolární poruchu I a II (což MKN-10 nezná) (13).

Manická epizoda je obvykle charakterizována především zvýšenou expanzivní nebo podrážděnou náladou, hyperaktivitou, zrychlenou až překotnou mluvou, myšlenkovým tryskem a často až inkoherencí myšlení a nepřiléhavým jednáním (excesy v sexu, pití apod.).

Hypomanie je mírnějším stupněm manie – charakterizuje ji přetrvávající mírná elevace nálady, zvýšená energie, aktivita, sociabilita.

Depresivní epizoda je charakterizována sníženou depresivní náladou, ztrátou zájmů o činnost, anhedonií, neodůvodněnými pocity viny, sníženým

sebevědomím i výkonem, zpomalenou psychomotorikou včetně myšlení (depresivní obsah), úzkostností, poruchami spánku, nechutenstvím, hypoprosexií, suicidálními myšlenkami a somatickými příznaky (maskujícími často depresi) (2, 7, 13, 17).

Bipolární afektivní porucha I

- výskyt jedné nebo více manických nebo smíšených epizod
- často v minulosti výskyt depresivní epizody

Bipolární afektivní porucha II

- výskyt jedné nebo více depresivních epizod
- nejméně jedna hypomanická epizoda
- nikdy se nevyskytla manická nebo smíšená epizoda

DSM-IV uvádí rovněž termín bipolární spektrum, jehož celoživotní prevalence se udává 3–6%. Zahnuje BAP I, BAP II a dále např. cyklotymii, rekurentní krátkodobou depresi a některé typy osobnosti (hypertymní, emočně nestabilní) (2, 13, 17).

Antipsychotika 2. generace a quetiapin

Quetiapin patří mezi atypická antipsychotika (nebo antipsychotika II. generace) dibenzepinové skupiny, tzv. multireceptorových antagonistů – MARTA (spolu s olanzapinem, klozapinem a zotepinem).

Quetiapin blokuje serotoninové receptory 5-HT₂ a dopaminové receptory D₂; zato relativně slabší jsou jeho antagonistické účinky na receptory 5HT_{1A} a D₁. Má dále vysokou afinitu k histaminovým receptorům H₁ a adrenergním receptorům α₁ a nízkou afinitu k adrenergním receptorům α₂.

Quetiapin nevykazuje téměř žádnou aktivitu k muskarinovým a k benzodiazepinovým receptorům (8, 12, 15).

Quetiapin se po perorálním podání dobře vstřebává, má lineární kinetiku a vstřebávání je ovlivněno pozitivně jídlem. Biologický poločas eliminace je asi 6–7 hodin, vylučuje se převážně močí – asi 73%, stolicí se vyloučí asi 21%. Je asi z 83% vázán na plazmatické bílkoviny a je metabolizován zejména enzymem CYP 3A4. Není pravděpodobné, že by současné podávání quetiapinu a jiných léčiv vedlo ke klinicky významné lékové interakci (8, 12, 15).

Quetiapin je dobře snášen, má minimum nežádoucích účinků (sedace, suchost v ústech, somnolence, zácpa, hypotenze). Nevyvolává extrapyramidovou symptomatologii, neindikuje hyperprolaktinémii a neprodlužuje interval QT (8, 12, 15).

Indikace quetiapinu v léčbě psychických poruch

1. Quetiapin (f.o. Seroquel) je indikován především u psychotických poruch (schizofrenie, schizoafektivní porucha). Zde byl prokázán jeho antipsychotický účinek v četných publikovaných dvojité zaslepených studiích s placebem a nebo jiným antipsychotikem (7, 8).

Quetiapin byl v léčbě pozitivních i negativních příznaků účinnější než placebo a stejně účinný jako klasická antipsychotika a risperidon. Antipsychotické účinky pozitivně korelovaly s dávkou, která se pohybovala mezi 150–750 mg/den (8). V téže práci je uveden i soupis studií o účinnosti quetiapinu v léčbě akutní manie v rámci BAP (8).

Výsledky studií potvrdily dobrou snášenlivost quetiapinu, a to i v kombinaci s lithiem či valproátem, a tyto kombinace byly efektivnější než monoterapie lithiem nebo valproátem (8).

Studie Jonese a Huizara analyzovaly účinnost quetiapinu v léčbě akutní manie a zjistily zlepšení příznaků manie již 4. den léčby při průměrné dávce 600–800 mg/den. Quetiapin výrazně snižoval agitovanost a agresivitu pacientů s manii v rámci BAP. Byla prokázána i dlouhodobá účinnost quetiapinu na stabilizaci nálady (4, 10) (tabulka 1).

2. O léčbě psychotických komplikací dopami-nergní terapie Parkinsonovy nemoci informovali Masopust a kol. včetně vlastních kazuistik; stejně tak o léčbě psychotických příznaků demence s Lewyho tělísky (7).

Zhong a kol. (18) popsali ve studii STAR výsledky léčby agitovanosti pacientů s demencí quetiapinem. Zjistili snížení agitovanosti starších pacientů s demencí, v dávce 200 mg/den bylo zaznamenáno významné zlepšení v celkovém klinickém hodnocení, nepozorovali zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Výskyt somnolence byl podobný ve skupinách, které dostaly 100 nebo 200 mg/den, celkově nízký byl výskyt hypotenze. Nezaznamenali statisticky významný rozdíl mezi quetiapinem a placebem u výskytu pádů, zlomenin kyčle a extrapyramidových příznaků a změn váhových či metabolismu glukózy (tabulka 1).

Quetiapin v léčbě depresivní fáze BAP

V naší republice byl quetiapin registrován od 26. 9. 2006 pro léčbu depresivní fáze BAP. Randomizovanou dvojitě slepou placebem kontrolovanou studii o užití quetiapinu při léčbě deprese u bipolární afektivní poruchy I a II provedla „The BOLDER Study Group“ (3, 6).

Z původních 838 pacientů vybíraných do studie bylo zařazeno 542 pacientů ve věku 18–65 let, kteří plnili diagnostická kritéria pro BAP I (n = 360) nebo II (n = 182). Zařazení byli také pacienti s rychlým cyklováním. Byli rozděleni do tří skupin, 180 pacientů dostávalo po 8 týdnů quetiapin 600 mg/den, 181 pacientů 300 mg/den a 181 pacientů placebo. V prvních 3 týdnech byla povolena přídatná medikace – lorazepam a zolpidem. Hodnocení účinnosti dle škály: Montgomery – Asberg – Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Depression Scale (HAMD), celkový klinický dojem (CGI), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Pittsburská škála kvality spánku (PSQ) a škála kvality života a spokojenosti (Q-LES-Q – Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire).

Výsledky

Příklady – graf 1 a 2.

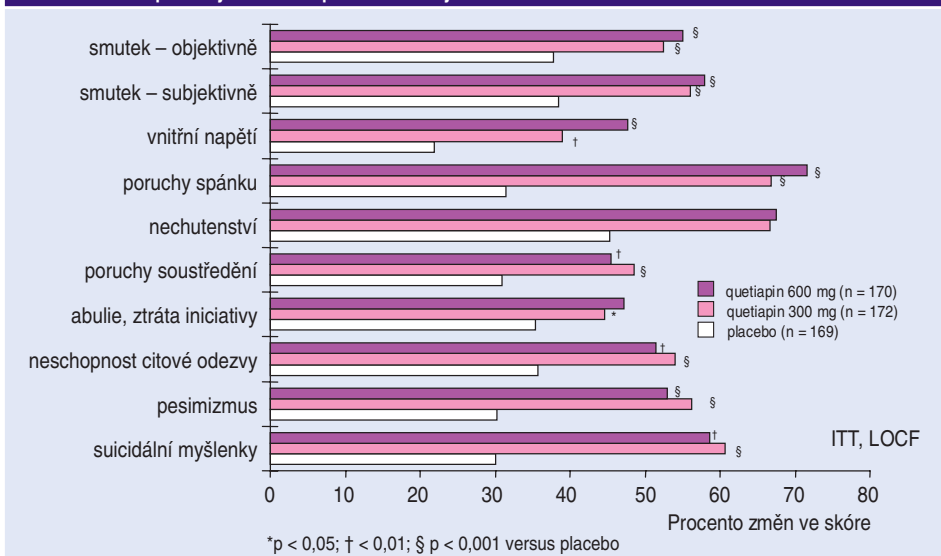
Závěry studie

1. Celkové skóre MADRS se v obou skupinách pacientů s quetiapinem (Q) statisticky významně

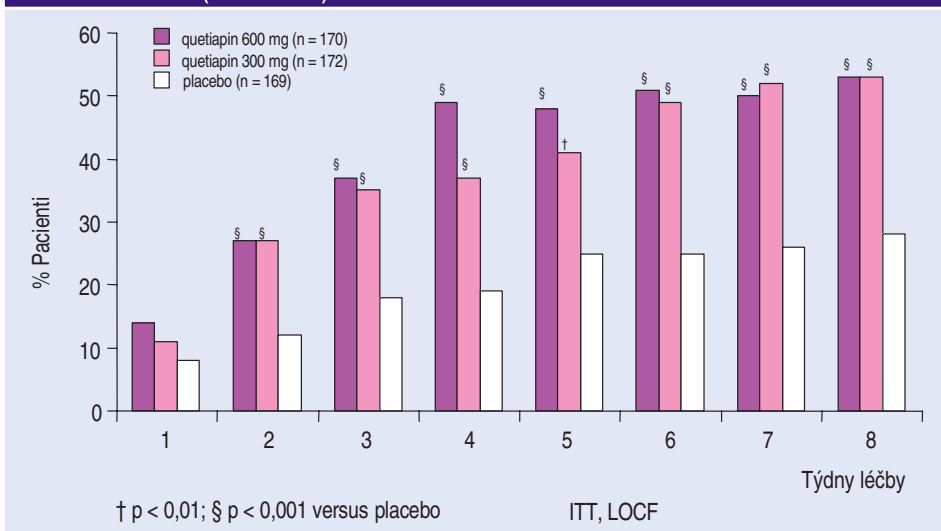
Tabulka 1. Indikace antipsychotik 2. generace

schizofrenie, příznaky: pozitivní negativní kognitivní	psychotické symptomy u demence a jiných organických poruch mozku (pouřazové stavy, pooperační stavy, inoperabilní tumory)
akutní psychotické poruchy	odvykávací a abstinenční příznaky
poruchy s bludy	behaviorální poruchy u demence a dalších organických poruch, agitovanost
schizoaftektivní porucha, bipolární afektivní porucha (především manická fáze, psychotické příznaky u deprese)	mentální retardace s poruchami chování některé poruchy osobnosti a některé sexuální poruchy tikové poruchy, poruchy příjmu potravy, insomnie, balbuties, chronická nauzea či úporné zvracení

Graf 1. MADRS položky: změna v průběhu léčby



Graf 2. Počet remisí (MADRS ≤ 12)



snížilo (p = 0,001) proti skupině s placebem již po 1. týdnu a udrželo se až do konce sledování. Kritéria remise po 8 týdnech dosáhlo 52,9% v obou skupinách s Q, signifikantně proti placebo (28,4 %). Remise bylo v průměru u Q skupiny 600 mg dosaženo za 27 dní, u Q skupiny 300 mg za 29 dní, zatímco u placebo skupiny za 65 dní.

2. Celkové skóre HAMD se v obou skupinách s Q statisticky významně snížilo (p = 0,001) oproti skupině s placebem již po 1. týdnu a až do konce sledování.

3. Rovněž CGI skóre se v obou skupinách Q oproti skupině s placebem snížilo již od 1. týdne a do konce sledování (na p < 0,001).

4. V Hamiltonově škále úzkosti bylo v obou skupinách pacientů s Q skóre signifikantně již po 1. týdnu nižší než u skupiny placebové. Stejně tak i kvalita spánku a kvalita života se statisticky významně zlepšila u obou skupin s Q proti placebo skupině.

- počet respondérů (≥ 50% redukce od počátku ve škále MADRS)
- počet remisí (MADRS škála ≤ 12)

- Seroquel v obou dávkách redukuje depresi i u rychlých cyklérů
 - obě dávky quetiapinu redukovaly anxiétu už v **prvním týdnu** léčby, také redukovaly suicidální úvahy a poruchy spánku.
5. Quetiapin byl všeobecně dobře tolerován. Signifikantně ($p < 0,05$) vyšší ve skupinách Q oproti placebové byly suchost v ústech, sedace, somnolence, zácpa a závrať. Nechutenství, bolesti hlavy, nauzea a akatizie – nebyly statisticky významné rozdíly mezi skupinami s Q a P. g.

Jeho podávání nezvyšovalo riziko přesmyku do manie ani nebyly významné rozdíly ve váhovém přírůstku a hladině glukózy v séru mezi skupinami s Q a placebem.

Závěr

V posledních letech se rozšiřují možnosti výběru psychofarmak v léčbě BAP. Kromě léků stabilizujících náladu, používaných jak v monoterapii, tak v kombinacích, si své místo v léčbě nacházejí i některá antipsychotika 2. generace (např. klozapin, risperidon, olanzapin, quetiapin, ziprasidon). Mimo

antimanických vlastností A2G (4, 8–12) byla u quetiapinu prokázána též účinnost při léčbě depresivní fáze BAP (6).

V denní psychiatrické praxi lze jen doporučit zpřesnění diagnostiky BAP, správné určení subtypu poruchy a vhodný výběr terapie. Mnohdy dostačující monoterapie po dokonalém zhodnocení klinické

charakteristiky pacienta jej může úspěšně stabilizovat, a přitom na minimum omezit i riziko výskytu nežádoucích účinků (4, 8, 16).

prof. MUDr. Jaroslav Bouček, CSc.

Psychiatrická klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: jaroslav.boucek@fnol.cz

Literatura

1. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1995; 30: 279–292.
2. Bouček J, a kol. Speciální psychiatrie LF UP Olomouc, 2006, s. 244.
3. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351–1360.
4. Grof P, Túma I. Bipolární stabilizátory nálady: Jaký, pro koho, kdy a jak dlouho? *Psychiatrie*; 2004 8 (4): 315–320.
5. Jones M, Huizar K. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2003; 7 (4): 310–311, Abs P14.
6. Keating GM, Robinson DM. Quetiapine. A review of its use in the treatment of bipolar depression. *Drugs* 2007; 67 (7): 1077–1095.
7. Masopust J, Urban A, Vališ M. Jaká je budoucnost quetiapinu? *Psychiat. pro praxi*, 2006; (1): 43–49.
8. Mohr P, Votava M. Quetiapin. *Farmakoterapie*; 2005 (6): 583–588.
9. Náhunek K, a spol. Klozapin v léčbě depresivní fáze maniodepresivní psychózy. *Act. Nerv. Superior*, 1973.
10. Paulsson B, Huizar K. Quetiapine monotherapy for the treatment of mania in bipolar disorder. A randomised controlled trial. *European Psychiatry (Paris)* 2004; 19 (Suppl 1): 2075, Abs P30.
11. Seifertová D. Quetiapin v léčbě manické fáze bipolární afektivní poruchy. *Psychiatrie*, 2004; 8 (3): 202–204.
12. Seifertová D, Praško J, Höschl C. Postupy v léčbě psychických poruch. *Academia Medica Pragensis*, 2004, s. 472.
13. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy, Maxdorf, 1996, 2002.
14. Stopková P, Novák T, Růžičková M, Fridrichová H, Höschl C. Registr pacientů s bipolární afektivní poruchou. *Supplementum* 1, 2006, *Psychiatrie* 10.
15. Švestka J. Nová psychofarmaka: antipsychotikum quetiapin. *Psychiatrie*, 2000; 2: 120–133.
16. Švestka J. Olanzapin v léčbě afektivních poruch. *Psychiatrie*, 2003; 7 (3): 194–202.
17. Vzdělávací program WPA/ STD – depresivní poruchy. Přehled a základní aspekty 1997, Eli Lilly ČR.
18. Zhong K, Tariot P, Minkwitz MC, Devine NA, Mintzer J. Quetiapine for the treatment of agitation in elderly institutionalized patients with dementia: a randomized, double-blind trial. In: 18th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry, San Diego, CA, USA, 3–6 March, 2005.