

Кветиапин и его место в лечении различных заболеваний среди атипичных апсихотиков

В.И. Максимов

Психоневрологический диспансер № 21, Москва

В настоящее время в лечении психических заболеваний всё большее значение приобретают атипичные апсихотики (АА), отличающиеся от типичных нейролептиков (ТН) рядом свойств, среди которых на передний план выступает, по определению Н.У. Meltzer (1996), эффективное влияние как на продуктивную, так и негативную симптоматику, при отсутствии побочных неврологических явлений.

Появление новых мощных нейролептических средств, таких как клозапин, рисперидон и оланзапин, повлекло за собой значительное улучшение качества жизни пациентов, прежде всего с хроническими, тяжёлыми и резистентными к фармакотерапии психопатологическими состояниями [1–4].

Однако отсутствие или почти полное отсутствие неврологических побочных эффектов от применения сильных АА совсем не означало отсутствие нежелательных явлений. Наряду с выраженной редукцией симптоматики обоих полюсов (позитивного и негативного) произошло драматическое становление нового класса нежелательных явлений и осложнений [5–9].

Речь идёт о синдроме нейроэндокринной дисфункции (НЭД), в структуру которого входят три симптомокомплекса: синдром гиперпролактинемии (ГП), метаболический синдром (МС) и дистиреоз (ДТ). В свою очередь каждый симптомокомплекс включает ряд достаточно серьёзных расстройств. ГП характеризуется нарушениями менструального цикла, гинекомастией (у мужчин), галактореей (у обоих полов), снижением либидо (у обоих полов). МС свойственны: увеличение массы тела, нарушения пищевого поведения, гипергликемия, повышенная жажда и полиурия, риск развития сахарного диабета II типа. При ДТ наблюдаются: неврастеническая симптоматика, нарушения частоты сердечного ритма, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, гиперкератоз и ломкость волос [10–14].

Ответственность за развитие НЭД возложена на гормональный дисбаланс в гипоталамо-гипофизарно-гонадный и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осях, который связывают с нарушениями гистаминергической и дофаминергической систем, в частности блокадой Н1 и Д-рецепторов. Последние, а особенно второго типа (Д2), являются основными локус-мишенями АА, сила которых коррелирует с интенсивностью блокады Д-рецепторов. Основная масса наблюдений о развитиях НЭД как раз приходится в порядке убывания на случаи применения оланзапина, рисперидона и клозапина [15–18].

Попытка использовать менее активные АА, такие как зипрасидон, арипипразол, сульпирид выявило недостаточное лекарственное воздействие, прежде всего на продуктивную симптоматику, а затем и отсутствие достоверных признаков влияния на дефицитарные нарушения. При этом степень выраженности НЭД не только оставалась достаточно существенной, но и в случае сульпирида даже превышала таковую у наиболее мощных АА [18–21].

В свете этого интересным представляется применение препаратов средней степени активности, с отчётливым лечебным действием и невыраженными побочными эффектами, в частности, кветиапина. Сравнительные испытания показали, что кветиапин не уступает ТН (галоперидол, хлорпромазин) по влиянию на показатели тяжести психических нарушений, продуктивную симптоматику, а также вероятность достижения терапевтического ответа, что было подтверждено результатами мета-анализа этих испытаний [22–27].

Кветиапин быстро и полностью всасывается из ЖКТ, на 83 % связывается с белками крови. Максимальная концентрация наступает через 1,5 часа. 95 % препарата биотрансформируется до неактивных метаболитов, из которых 73 % выводится почками, 21 % – через кишечник. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – около 7 ч. Фармакокинетика кветиапина носит линейный характер и не зависит от пола. У пожилых пациентов отмечается снижение метаболического клиренса (Cl) на 30–50 % по сравнению с таковым у пациентов в возрасте 18–50 лет. При тяжёлых нарушениях функции печени и почек Cl на 25 % ниже (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) [28, 29].

Это означает высокую биологическую усвояемость вне зависимости от пола и возраста, быстрое наступление терапевтического эффекта, отсутствие кумуляции, возможность применения в адекватных соматическому состоянию дозировках при пожилом возрасте и заболеваниях паренхиматозных органов лёгкой и средней степеней тяжести.

Механизм действия кветиапина основан на блокаде серотонинергических (5-НТ_{1А}, 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2С}), дофаминергических (D₁, D₂, D₃, D₄), адренергических (α_1 , α_2), антигистаминовых (H₁) рецепторов. Он почти не обладает сродством к мускариновым холинергическим рецепторам (M₁) и интактен к бензодиазепиновым и ГАМК рецепторам. Аффинитет кветиапина, на основании суммы мнений, ранжируется по убыванию следующим образом: $H_1 > \alpha_1 > 5\text{-НТ}_{2А} > \alpha_2 > D_2 > 5\text{-НТ}_{1А} > D_1 > 5\text{-НТ}_{2С} > D_3 > D_4 > M_1$, где H₁ и группа α (особенно α_1) ответственны за неспецифический седативный эффект, группа 5-НТ (особенно 5-НТ_{2А}) – за влияние на негативную симптоматику, D (особенно D₂) – за антипсихотическое нейролептическое и соответственно экстрапирамидное действие. В соответствии с результатами позитронной эмиссионной томографии действие кветиапина на серотониновые 5НТ₂ и допаминовые D₂ рецепторы продолжается до 12 часов [29–33].

Применение кветиапина начинается с 50 мг с титрованием по 50 мг шагом в один день до достижения положительного эффекта, в интервале от 300 мг до 800 мг и более. Однако высший, летальный порог дозировки препарата не известен. Например, описан случай однократного приёма 3000 мг препарата, без необратимых последствий, а побочные явления в этом случае – гипотензия, тахикардия, сомноленция исчезли через сутки [1, 32].

Кветиапин находит своё место при лечении самого широкого спектра психопатологических состояний с разной степенью остроты, этапа заболевания, возраста, нозологии, полюса расстройств.

При острых состояниях (шизофрения и заболевания шизофренического спектра) использование кветиапина достоверно показало, на основе оценок по шкалам PANSS и CGI, выраженную редукцию психотических расстройств, не уступающую действию ТН. При этом характерно, что в течение первой недели наступало антипсихотическое действие с нивелированием возбуждения, агрессии, враждебности, на протяжении 2–8-й недели ослабевала галлюцинаторно-параноидная и аффективная симптоматика, а начиная с 8-й недели, происходило становление ремиссии или значительное послабление течения процесса. Особенностью воздействия на параноидную симптоматику являлось преимущественное уменьшение бредовых компонентов, тогда как галлюцинаторные расстройства, особенно вербальный галлюциноз, в меньшей степени подвергались редукции. На завершающих стадиях отмечался упорядочивающий, «социализирующий» эффект. По сравнению с другими АА (оланзапин, рисперидон) кветиапин обнаруживал опережающий начальный антипсихотический эффект, в дальнейшем действие сравниваемых АА или становилось статистически неразличимым, или другие АА проявляли большую активность в лечении параноидной симптоматики. Назначение кветиапина происходило либо рекомендуемым путём с увеличением дозы на 50 мг в день, либо в наиболее острых случаях быстрым наращиванием дозировок за 3–4 дня: 200–400–600–800 мг или 300–600–900 мг [34–41].

Антипсихотический эффект кветиапина обусловлен не только селективным действием на D ($D_2 > D_1 > D_3 > D_4$) и 5-НТ (5-НТ_{2a} > 5-НТ_{1a} > 5-НТ_{2c}) рецепторы, но и соотношением степени блокады между группой D и группой 5-НТ. Значение коэффициента этого соотношения является предметом спора учёных, и тем самым, направлением дальнейших исследований.

Кветиапин используется и при лечении пограничных психических расстройств. Речь идёт о панических атаках, обсессивно-фобических, тревожных, сенесто-ипохондрических, субдепрессивных, личностных нарушениях. В дозах от 50 мг до 300 мг препарат оказывает, прежде всего седативное действие, затем по убывающей: антиагрессивное, анксиолитическое, антидепрессивное, антиобсессивное действие. Как и в психотических случаях кветиапин обнаруживал опережающий, по сравнению с ТН и сильными АА, эффект с рекордной скоростью наступления терапевтического эффекта [42–45].

Как видно из текста опережающий эффект может быть объяснен быстрой блокадой Н1 и группы α ($\alpha_1 > \alpha_2$), оказывающих мощный седативный эффект, а также системой 5-НТ, ответственной за выраженное анксиолитическое действие.

Эффективность длительного применения кветиапина в ремиссии, по данным рандомизированных исследований, при поддерживающих дозах в среднем 250 мг, является достаточно достоверным. Причём, сравнение с эффектом оланзапина, назначаемого при тех же состояниях, не показало различий по всем пунктам, за исключением более выраженного антидепрессивного действия кветиапина [46].

Из этого можно заключить, что кветиапин находится в более активных отношениях с рецепторами 5-НТ, чем другие АА.

Не имеет ограничений использование кветиапина и по возрастной шкале. Так, применение пре-

парата в детской практике в дозе от 25 мг до 400 мг и суточным увеличением дозы от 25 мг до 100 мг показало с подтверждением по шкалам CPRS, CGI и TESS достоверное уменьшение на 2-й неделе терапии тревоги, аномального использования предметов, на 3-й неделе – гиперактивности и депрессивного аффекта, к 4-й – обсессивно-компульсивных расстройств и тиков, к 6-й неделе – редуцировался фактор враждебности. Что касается психотической симптоматики (параноидные расстройства, кататонические включения), то она обнаруживала признаки обратного развития, начиная со 2-й недели, и подвергалась значительному ослаблению к 6-й неделе терапии. При этом кветиапин оказался предпочтительным среди ТН и других АА (рисперидон, оланзапин) в силу меньших побочных эффектов, особенно в области эндокринной системы [47–54].

Лечение кветиапином пациентов в пожилом возрасте также оказалось оправданным. Данные исследований показали, что у пожилых больных с психозами и ажитацией могут применяться АА, особенно кветиапин в дозе 25–100 мг. Последний не вызывает существенных неврологических нарушений и эндокринных сдвигов, но его применение ограничено и должно контролироваться показаниями состояния сердечно-сосудистой системы [55, 56].

Особый интерес вызывает применение кветиапина при состояниях, которые обычно не являются предметом систематического применения нейрорепетитов в качестве основного или существенного компонента лечения. Среди этих состояний можно перечислить депрессивные состояния лёгкой и средней степени, алкоголизм, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера.

Проведённые двойным слепым методом с плацебо-контролем исследования выявили значительную эффективность в более чем 60 % случаев применения кветиапина у больных депрессивными состояниями разной этиологии и степени выраженности. Результаты оценок по шкалам PANSS и CGI достоверно зарегистрировали редукцию депрессивных расстройств не только в структуре фармакологического лечения, но и при монотерапии. Причём, результаты свидетельствуют, что более курабельными являются пациенты с преобладанием депрессивных расстройств над другими, лучший ответ на препарат дают первичные больные, а не прошедшие лечение другими психотропными препаратами. Если расстройства являются полиморфными, то более успешно лечатся пациенты с конгруэнтными депрессии позитивными факторами (сочетание депрессии с идеями самообвинения и соматической фиксации), чем с нарушением конгруэнтных отношений (сочетание депрессии с бредом величия), депрессии лёгких и средних регистров быстрее поддаются купированию, чем тяжёлые. Дозировка кветиапина составляет 50–300 мг, реже до 700 мг. Эффект наступает на 2-й неделе и развивается на протяжении последующих 6–8 недель. Положительные результаты были достигнуты и после предшествующей монотерапии оланзапином и рисперидоном. По сравнению, например, с оланзапином, кветиапин оказывал более выраженное лечебное воздействие на депрессивные состояния с острым началом и обладал превосходящим антирецидивным эффектом [57–64].

Антидепрессивное действие кветиапина, по-видимому, объясняется выраженной блокадой 5-НТ₂ рецепторов, что коррелирует с похожим механизмом антидепрессивного эффекта селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Косвенно это подтверждается относительной схожестью побочных явлений со стороны пищевари-

тельного тракта и сердечно-сосудистой системы при приёме сравниваемых препаратов.

В лечении симптоматического алкоголизма использование кветиапина в психофармакотерапии (ПФМ) по сравнению со стандартной психофармакотерапией (СПФТ) обнаружило на 14-е сутки лечения достоверную нормализацию характеристики крови, выражающуюся в иммунозначимом повышении уровня общего количества лимфоцитов, активных субпопуляций и В-лимфоцитов. К 28-м суткам применения кветиапина в структуре ПФТ появилось нормообразующее повышение количества дополнительных показателей – теофилинчувствительных Т-клеток и ауторозеткообразующих субпопуляций, т. е. использование кветиапина благотворно влияло на восстановление иммунного ответа при лечении алкоголизма [65].

Механизм этого действия не ясен и ожидает своих исследователей.

При паркинсонизме использование кветиапина также имеет место. В случаях возбуждения, психотических нарушений, которые могут быть вызваны самими антипаркинсоническими препаратами, кветиапин может быть востребован с его неспецифическим седативным эффектом и отсутствием углубления неврологической симптоматики, по сравнению с более активными АА [66–68].

Особое место занимает кветиапин в процессе лечения атрофических церебральных процессов, в частности, болезни Альцгеймера. Различные виды нарушения сознания от обнубиляции до спутанности, нередкое появление галлюцинаторно-аффективно-бредовой симптоматики, даже в проходящем виде, требуют назначения антипсихотических препаратов, число которых ограничено, в целях интактности имеющихся неврологических расстройств. Интересным является применение кветиапина ещё в редких случаях, но обращающих на себя внимание мягким положительным действием и отсутствием, в случае осторожного применения препарата, побочных неврологических эффектов. Попытки применения кветиапина показали его относительную безвредность, наряду с общим антипсихотическим действием. Так препарат, назначаемый до высшей дозы 100 мг, оказал благотворное действие, редуцируя психотические (обычно вечерние и ночные) эпизоды, не углубляя когнитивные расстройства и церебральную патологию [68–70].

Опять речь идет о селективном воздействии на допаминергическую и серотонинергическую системы.

Действие на дуально противоположную симптоматику, которую оказывает кветиапин, является необычным свойством для нейролептика (депрессивные-маниакальные расстройства, позитивные-негативные симптомы).

Рандомизированные контролируемые исследования показали эффективность кветиапина в монотерапии как при мании, так и при депрессии. Это единственный АА, одобренный в США FDA для монотерапии (300–600 мг/сутки) острой мании и биполярной депрессии. У пациентов с депрессией и манией дозы 300–600 мг/сутки были одинаково эффективны. Наиболее частые побочные эффекты – дневная сонливость и гипотензия. Для оланзапина терапия биполярных расстройств разрешена только при совместном употреблении с флуоксетином. Как обычно в начале терапии кветиапином сразу наступает седативный эффект, а со второй недели начинается нормотимическое действие, развивающееся на протяжении 6–8 недель. К сожалению, противорецидивное действие в упомянутых работах не является специальной темой для изучения [70–83].

Очевидно, механизм действия заключен в селективном подавлении 5-НТ и D рецепторов. При этом видимо играют большую роль перекрестное соотношение блокируемых подвидов аффинитентных участков.

Один из самых интересных моментов в интерполяции нейрогуморальных составных является одновременное либо почти одновременное воздействие на позитивную и негативную симптоматику. Если на сегодняшний день подавление позитивной картины болезни не вызывает особенных вопросов (блокада D₁ и D₂), то в отношении негативных расстройств нет единого мнения.

Принято различать первичную негативную симптоматику, вызванную не до конца изученными эндогенными процессами – собственно дефект. Потом идут вторичные негативные расстройства, обусловленные позитивной картиной проходящих расстройств, затем третичные, появляющиеся на фоне лечения нейролептическими средствами. В дополнение различают ещё и нейрокогнитивное снижение, неспецифическое по этиологическому фактору и развивающееся как при эндогенных, так и органических процессах. На завершающих этапах заболевания выделяют также эффект «десоциализации» больных, который также рассматривается как развитие негативных явлений социального плана [84–89].

Первичная негативная симптоматика имеет изрядное разнообразие. Так, по шкале PANSS – это приглушенный аффект, эмоциональный аутизм, снижение коммуникационных способностей (плохой раппорт), социальная отгороженность, нарушения абстрактного мышления, снижение спонтанности и непрерывности речи и стереотипное мышление, по шкале SANS – алогия, аффективное уплощение, апатия, ангедония, асоциальность и нарушения внимания. Вторичная негативная симптоматика обращает на себя внимание после редукции позитивной симптоматики – повышение психической активности больных, что находит своё выражение в снижении вялости, заторможенности и, за счёт этого, отгороженности. Третичные дефицитарные явления при уменьшении традиционной массивной нейролептической терапии, за исключением злокачественного нейролептического синдрома, хронической нейролепсии и синдрома поздней дискинезии, производят ошеломляющее впечатление на родственников пациентов. Они обретают «человеческий облик» и, по мнению окружающих, чуть ли «не выздоравливают», несмотря на продолжение течения основного болезненного процесса. Нейрокогнитивные нарушения скорее не поддаются заметной редукции, а на фоне упорядоченного поведения производят впечатление эффективного улучшения.

Последняя, уступающая терапии, категория негативных расстройств, описываемых как «социализация», по-видимому, выступает не только как результат ослабления всех предыдущих категорий деградирующих симптомов, но и дополняется особым, свойственным АА элементом активизации в области общественной жизни.

Кветиапин успешно действует на все виды негативных нарушений, возвращая больного в общество и наделяя его «новым качеством жизни». Уступая другим АА в скорости и глубине редукции позитивной симптоматики, препарат, тем не менее, обращает на себя внимание быстро наступающим и прогрессирующим антинегативным действием. Причина того не выяснена, но подозрение падает на селективность воздействия не только на привычные 5-ТН_{2А}, 5-ТН_{1А}, D₂, D₁, но и неизученные последствия блокады 5-ТН_{2С}, а также на D₃ и D₄ рецепторов.



КЕТИЛЕПТ®
кветиапин



Жизнь без маски болезни



Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС"
(Венгрия) г. Москва

121108, Москва, ул. Ивана Франко, д. 8,
тел.: (495) 363-3966, факс: (495) 789-6631,
<http://www.egis.ru>, e-mail: moscow@egis.ru



Что касается побочных явлений и, прежде всего НЭД, то кветиапин обнаруживает наименьшую среди АА активность в формировании этого вида нарушений, главным образом, за счёт вовлечения Н1 рецепторов. Они собственно ограничиваются повышением аппетита и прибавкой массы тела примерно в 10 % случаев и, в основном, при высоких дозировках препарата, против 47 % – на терапии оланзапином, 44 % – клозапином и 42 % – рисперидоном. Прочие же компоненты НЭД – ГП и ДС у больных, леченых кветиапином, практически не отмечены. Резкое снижение глубины и разнообразия появления НЭД при лечении кветиапином объясняется, главным образом, за счёт отсутствия гормональных сдвигов у женщин в отличие от лечения другими АА – оланзапином, рисперидоном и клозапином [5, 6].

Основным препятствием для повсеместного использования АА, и в частности кветиапина, являются фармакоэкономические показатели. По В.Н. Ястребову (1995), средняя суточная стоимость лечения кветиапином составляет 265,50 руб., рисперидоном – 309,40 руб., оланзапином – 371,40 руб. Очевидно эти цифры составлялись на практике лечения стационарных больных.

На 21.03.2009 цена одной упаковки сероквеля 0,2 № 60 в аптечной сети Москвы была от 4 999 до 5 189 руб. (первые 10 предложений, средняя цена 5 094 руб.), упаковки рисполепта 0,004 № 20 – от 2 500 до 3 245 руб. (в среднем 2 882 руб.), упаковки зипрексы 0,01 № 28 – от 4 628 до 5 650 руб. (в среднем – 5 139 руб.) [www.apteka.mos.ru].

Если предположить, что достаточно высокая доза сероквеля в амбулаторных условиях составляет 400 мг/сутки, рисполепта 8 мг/сутки, зипрексы 15 мг/сутки, то дневная стоимость сероквеля составит 169,90 руб., рисполепта – 288,20 руб., зипрексы – 275,30 руб.

Нельзя не отметить новый препарат кветиапина – Кетилепт (Фармацевтический завод Эгис) с ценой от 2 500 до 3 245 руб. (в среднем 2 872,20 руб.), суточная стоимость при дозировке 400 мг/сут. составит 95,75 руб., месячная – 2 872,5 руб [www.apteka.mos.ru].

Очевиден прорыв в области фармакоэкономики, когда на месяц затраты на АА составляют менее 3 000 руб. при активном лечении в амбулаторных условиях, не говоря о поддерживающих дозах в 100–200 мг/сутки, когда месячная стоимость антирецидивной монотерапии Кетилептом составит 1 000–1 500 руб.

Официальное применение Кетилепта (кветиапина) и сероквеля в России пока позиционируется как средство для лечения острых и хронических психозов различной этиологии, острых маниакальных эпизодов при биполярных нарушениях. Более расширенные показания для использования Кетилепта возможны после специальных клинических испытаний.

В заключение стоит отметить особое сбалансированное положение кветиапина среди АА:

1. Кветиапин занимает промежуточное положение среди активных и слабых препаратов.
2. Обладая умеренной психотропной активностью, кветиапин вызывает наименьшее побочное действие.
3. Широкий спектр действия охватывает одновременно разнополюсную симптоматику: действует в континууме от маниакальных до депрессивных симптомов и охватывает весь спектр психопатологических расстройств от позитивных до негативных.
4. Несмотря на умеренное воздействие на психоз, кветиапин оказывает немедленный седативный

эффект, и, редуцируя фактор враждебности, быстро возвращает пациентов в социум.

5. Кветиапин не имеет нозологических границ и может применяться при различных состояниях от психоза до пограничных состояний, от алкоголизма до неврологии.
6. Кветиапин безопасен (сравнительно безопасен) для женщин и не даёт широкий спектр эндокринных побочных явлений, таких как ГП, ДС, сахарный диабет.
7. Кветиапин (Кетилепт) является наиболее доступным препаратом для поддерживающей (противорецидивной) терапии по экономическим показателям, что может значительно расширить область его применения.
8. Кветиапин может использоваться в качестве монотерапии.
9. Дальнейшее изучение перекрёстных воздействий на рецепторы позволят выделить специфические симптом-мишени и использовать препарат в его полном многогранном объёме.

Литература

1. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. 2nd ed. American Psychiatric Association. 2004.
2. Galletly C.A., Clark C.R., McFarlane A.C., Weber D.L. Relationships between changes in symptom ratings, neurophysiological test performance and quality of life in schizophrenic patients treated with clozapine // *Psychiatry Res.* 1997; 72: 161–166.
3. Hamilton S.H., Revicki D.A., Genduso L.A., Beasley C.M. Jr. Olanzapine versus placebo and haloperidol: quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial // *Neuropsychopharmacology.* 1998; 18: 41–49.
4. Revicki D.A., Genduso L.A., Hamilton S.H., Ganoczy D., Beasley C.M. Jr. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial // *Qual. Life. Res.* 1999; 8: 417–426.
5. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные побочные эффекты антипсихотических препаратов: итоги и перспективы // *Психофармакол. биол. наркол.* 2008; 8: 1–2 (Ч. 1): 1-2322–1-2331.
6. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией // *Соц. и клин. психиатрия.* 2005; 15: 1: 89–100.
7. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии. Новые достижения в терапии психических заболеваний. М.: 2002; 21–38.
8. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи. Новые достижения в терапии психических заболеваний. М.: 2002; 47–81.
9. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can. J. Psychiatry.* 2006; 51: 8: 480–491.
10. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М. 2007; 312.
11. Hanew K., Utsumi A., Sugawara A. // *Endocrinol. Jpn.* 1992; 39: 5: 465–468.
12. Perkins D.O. Prolactin- and Endocrine-Related Disorders in Schizophrenia. Medical Illness and Schizophrenia. / Ed. by J.M. Meyer and H.A. Nasrallah. Amer. Psychiatr. Publ. Washington. London. 2003; 215–232.
13. Stanniland C., Taylor D. Tolerability of atypical antipsychotics // *Drug. Saf.* 2000; 22: 3: 195–214.
14. Wirshing D.A., Spelberg B.J., Erhart S.M., Marder S.R., Wirshing W.C. Novel antipsychotics and new onset diabetes // *Biol. Psychiatry.* 1998; 44: 778–783.
15. Allison D.B., Mentor J.M., Heo M., Chandler L., Cappeler L., Cappeler J.C., Infant M., Weiden P. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // *Amer. J. Psychiatry.* 1999; 156: 11: 1686–96.
16. Beasley C.M. Jr., Magnusson M., Garver D.L. TSH response to TRH and haloperidol response latency in psychoses // *Biol. Psychiatry.* 1988; 24: 4: 423–431.
17. Green J.K., Goisman R.M. et al. Weight Gain From Novel Antipsychotic Drugs: Need For Action // *General Hospital Psychiatry.* 2000; 22: 224–235.
18. Masand P.S., Blackburn C.L., Ganguli R., Goldman L.S., Gorman J., Greenberg I., Kawachi I., Perkins D.O., Sachs C.S. Weight gain associated with the use of antipsychotic medications // *J. Clin. Psychiatry.* 1999; Audiograph Series. P.2.
19. Daniel D.G., Zimbroff D.L., Potkin S.G., Reeves K.R., Harrigan E.P., Lakshminarayanan M. (Ziprasidone Study Group): Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial // *Neuropsychopharmacology.* 1999; 20: 491–505.
20. Marder S.R., McQuade R.D., Stock E., Kaplita S., Marcus R., Safferman A.Z., Saha A., Ali M., Iwamoto T. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // *Schizophr. Res.* 2003; 61: 123–136.

21. Gruitelman A., Aparacio N., Mancini A. Release of prolactin during pregnancy: effect of sulpiride // *Fertil. and Steril.* 1978; 30: 1: 30–44.
22. 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; 42: 233–246.
23. Copolov D.L., Link C.G., Kowalczyk B. Amulticentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204, 636, «Seroquel») and haloperidol in schizophrenia // *Psychol. Med.* 2000; 30: 95–105.
24. Peuskens J., Link C.G. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand.* 1997; 96: 265–273.
25. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // *Br. Med. J.* 2000; 321: 1371–1376.
26. Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W. Newgeneration antipsychotics versus low- potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2003; 361: 1581–1589.
27. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D., Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophr. Res.* 1999; 35: 51–68.
28. Реестр лекарственных средств. М.: 2008.
29. Калинин В.В. Сероквель – атипичный нейролептик: особенности психотропного эффекта и показания // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2001; 3: 5.
30. Мазо Г.Э. Влияние терапии Сероквелом на депрессивную симптоматику в структуре шизофрении // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2003; 5: 6.
31. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи. Новые достижения в терапии психических заболеваний. М.: 2002; 624.
32. Pollack P.T., Zbuk K. Quetiapine fumarate overdose: clinical and pharmacokinetic lessons from extreme conditions // *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68: 1: 92–97.
33. Ястребов Д.В. Клиническое применение препарата Сероквель // *Фарматека (Неврология, Психиатрия).* 2005; 17: 112.
34. Кинкулькина М.А. Атипичный апсихотик Кветиапин при лечении острых психотических состояний у больных эндогенными заболеваниями – сравнительное исследование // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004; 5: 232–235.
35. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, Кветиапина, клозапина и галоперидола). Новые достижения в терапии психических заболеваний. М.: 2002; 82–94.
36. Bobes J., Garcia-Portilla M.P., Saiz P.A. et al. High degree of tolerability for monotherapy with high doses of quetiapine: a case report // *J. Clin. Psychiatry.* 2002; 63: 1048–1049.
37. Ganesan S., Levy M., Bilsker D. Effectiveness of quetiapine treatment of aggressive psychosis in the emergency psychiatric setting: a naturalistic pilot study. American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, California, San Francisco, USA, 17–22 May 2003.
38. King D.J., Link C.G.G., Kowalczyk B. A comparison of bd and td dose regimens of quetiapine (Seroquel) in the treatment of schizophrenia // *Psychopharmacology.* 1998; 137: 139–146.
39. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В., Дороднова А.С., Белокурова Е.А., Мовина Л.Г. Помощь больным шизофренией с первыми психотическими эпизодами: применение Кветиапина // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2004; 3: 69–72.
40. Arango C., Bobes J. Managing acute exacerbation of schizophrenia: focus on quetiapine // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 5: 19–26.
41. Sprague D.A., Loewen P.S., Raymond C.B. Selection of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia // *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 2: 313–319.
42. Бурлаков В.А., под руководством М.Ю. Дробужева. К проблеме лечения шизофрении, протекающей с сенестоипохондрическими нарушениями (опыт применения Сероквеля) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2003; 5: 2.
43. Ильина Н.А. Терапия шизофрении и шизоаффективных расстройств: опыт применения Кветиапина (сероквеля) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2005; 7: 1.
44. Мазо Г.Э. Влияние терапии Сероквелом на депрессивную симптоматику в структуре шизофрении // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2003; 5: 6.
45. Hilger E., Barnas Ch., Kasper S.. Quetiapine in the Treatment of Borderline Personality Disorder // *World Journal of Biological Psychiatry.* 2003; 4: 42–44.
46. Mullen J., Jibson MD, Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study // *Clin. Ther.* 2001; 23: 1839–1854.
47. Козлова И.А., Масихина С.Н., Савостьянова О.Л. Опыт применения препарата сероквель (Кветиапин) в лечении шизофрении детского возраста // *Ж. Психиатрия.* 2003; 1: 38–45.
48. Жаркова Н.Б. Применение атипичного антипсихотического препарата Сероквель (Кветиапин) в психиатрической практике / Под ред. А.С. Тиганова. М.: Просветитель. 2002; 16.
49. Arvanitis L.A., Miller B.G. and 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; 42: 233–246.
50. Buck M.L., Pharm D. Using the Atypical Antipsychotic Agents in Children and Adolescents // *Pediatric pharmacotherapy.* 2001; 7.8: 1–2.
51. Emsley R.A., Raniwalla J., Bailey P.J., Jones A.M. A comparison of the effects of quetiapine («Seroquel») and haloperidol in schizophrenia patients with a history of and a demonstrated partial response to conventional antipsychotic treatment // *Inter. Clin. Psychopharmacology.* 2000; 15: 121–131.
52. Hayden F. Long-term remission of schizophrenia in an adolescent treated with quetiapine // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2001; 11: 3: 289–93.
53. Martin A., Koenig K., Scahill L., Bregman J. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 1999; 92: 99–107.
54. McConville B., Arvanitis L.A. et al. Olanzapine pharmacokinetics in pediatric and adolescent inpatients with childhood-onset schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000; 39: 292.
55. Брюс Л. Сольтц, Маргарет Дж. Вернер, Дельберт Дж. Робинсон, Джон М. Кейн. Побочные эффекты антипсихотических лекарств: как избежать или свести к минимуму их проявления у пожилых больных? Компания «Защитники психического здоровья», г. Бока Ратон, штат Флорида; Медицинский колледж им. Альберта Эйнштейна, Университет Иешива, г. Нью Йорк; Отдел психиатрии Еврейской системы здравоохранения острова Лонг Айленд, штат Нью Йорк, США.
56. Новостная лента Lundbeck. Кветиапин при ажитации или психозах у пациентов с деменцией и паркинсонизмом. Источник: First Word 26-04-2007.
57. Irmansyah Jones A., Whiteford J., Altman C. Перевод на Кветиапин уменьшает депрессивную симптоматику у больных шизофренией (расширенный реферат) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2005; 07: 2.
58. Quetiapine reduces bipolar I and II depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 26: 600–609.
59. Мазо Г.Э., Иванов М.В. Влияние атипичных антипсихотиков на проявления депрессии при терапии шизофрении // *Терапия психических расстройств.* 2006; 2: 5–8.
60. Мазо Г.Э. Депрессивная симптоматика в структуре шизофрении: вопросы терапевтического подхода. Материалы Российской конференции «Аффективные и шизоаффективные расстройства». М.: 2003; 147–148.
61. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Еремин А.В. и др. Анализ влияния Кветиапина, клозапина, оланзапина, рисперидона и галоперидола на депрессивную симптоматику по 5-факторной модели шизофрении. Материалы Российской конференции «Аффективные и шизоаффективные расстройства». М.: 2003; 150–151.
62. Hani Raoul Khouzam Treatment of depressive mood in schizophrenia with the atypical antipsychotic quetiapine // *Depression and Anxiety.* 2000; 11: 80–82.
63. Kasper S. Treatment of depressive symptoms with quetiapine // *Expert Re-view of Neurotherapeutics.* 2003; 3: 4: 417–423.
64. Calabrese J.R., Keck P.E., 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.
65. Авилова А.В., Харьковина Д.Н. Особенности влияния католита на биохимические и иммунологические показатели крови больных шизофренией, осложнённой алкогольной зависимостью. 2008; 11: 1.
66. Левин О.С. Стандарты лечения болезни Паркинсона // *Лечащий врач.* 2007; 8–9.
67. Брюс Л. Сольтц, Маргарет Дж. Вернер, Дельберт Дж. Робинсон, Джон М. Кейн. Побочные эффекты антипсихотических лекарств: как избежать или свести к минимуму их проявления у пожилых больных? // *Международный Медицинский Журнал.* 2000: 5.
68. Сложности в лечении болезни Паркинсона. X конгресс Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) // *Здоровье Украины. Медицинская газета.* 2006; 19.
69. Juncos J., Yeung P., Sweitzer D., Arvanitis L., Nemeroff C. Quetiapine improves psychotic symptoms associated with Parkinson's disease (poster). Presented at the 37th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Las Croabas, PR; December 14–18, 1998.
70. Schneider L., Yeung P., Sweitzer D., Arvanitis L.A. «SEROQUEL» (quetiapine fumarate) reduces aggression and hostility in patients with psychoses

related to Alzheimer's disease (poster). Presented at the 152th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; Washington, DC, May 15–20th, 1999.

71. McManus D.Q., Arvanitis L.A., Kowalczyk B.B., and the Seroquel Trial 48 Study Group. Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients with psychotic disorders // *J. Clin. Psychiatry*. 1999; 60: 292–8.

72. Fountoulakis K.N., Vieta E., Siamouli M., Valenti M., Magiria S., Oral T., Fresno D., Giannakopoulos P., Kaprinis G.S. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder // *Annals of General Psychiatry*. 2007; 6: 27: 10.1186/1744-859X-6-27.

73. APA: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. American Psychiatric Association // *Am. J. Psychiatry*. 1994; 51: 12: Suppl: 1–36.

74. APA: American Psychiatric Association releases treatment guideline for bipolar disease // *Am. Fam. Physician*. 1995; 51: 6: 605–1606.

75. Yatham L.N., Paulsson B., Mullen J., Vagero A.M. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2004; 24: 6: 599–606.

76. Vieta E., Mullen J., Brecher M., Paulsson B., Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies // *Curr. Med. Res. Opin*. 2005; 21: 6: 923–934.

77. McIntyre R.S., Brecher M., Paulsson B., Huizar K., Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania—a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2005; 15: 5: 573–585.

78. Endicott J., Rajagopalan K., Minkwitz M., Macfadden W. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvements in quality of life // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2007; 22: 1: 29–37.

79. Delbello M.P., Schwiers M.L., Rosenberg H.L., Strakowski S.M. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2002; 41: 10: 1216–1223.

80. DelBello M.P., Kowatch R.A., Adler C.M., Stanford K.E., Welge J.A., Barzman D.H., Nelson E., Strakowski S.M. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2006; 45: 3: 305–313.

81. Cookson J., Keck P.E. Jr., Ketter T.A., Macfadden W. Number needed to treat and time to response/remission for quetiapine monotherapy efficacy in acute bipolar depression: evidence from a large, randomized, placebo-controlled study // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2007; 22: 2: 93–100.

82. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Macfadden W., Minkwitz M., Ketter T.A., Weisler R.H., Cutler A.J., McCoy R., Wilson E., Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression // *Am. J. Psychiatry*. 2005; 162: 7: 1351–1360.

83. Bowden C.L., Grunze H., Mullen J., Brecher M., Paulsson B., Jones M., Vagero M., Svensson K. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2005; 66: 1: 111–121.

84. Correa N., Opler L.A., Kay S.R., Birmaher B. Amantadine in the treatment of neuroendocrine side effects of neuroleptics // *J. Clin. Psychopharmacol*. 1987; 7: 91–95.

85. Kay S.R. Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia: Assessment and Research. Routledge Mental Health. 1991; 283.

86. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability // *Arch. Gen. Psychiat*. 1982; 39: 784–788.

87. Andreasen N.C. & Olsen S. Negative v positive schizophrenia: definition and validation // *Arch. Gen. Psychiat*. 1982; 39: 789–794.

88. Arndt S., Alliger R.J. and Andreasen N.C. The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model // *The British Journal of Psychiatry*. 1991; 158: 317–322.

89. Kopelowicz A., Zarate R., Tripodis K., Gonzalez V., Mintz J. Differential efficacy of olanzapine for deficit and nondeficit negative symptoms in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157: 987–993.

Возможности применения антидепрессанта Плизил при терапии коморбидных депрессивных и тревожных расстройств

Л.С. Канаева, К.В. Захарова, Т.И. Вазагаева

ФГУ ГНЦСисП им. В.П. Сербского, Москва

По данным Всемирной организации здравоохранения примерно 4–5 % населения земного шара страдает депрессиями (W. Katon и M. Sullivan, 1990; H. Prigerson с соавт., 1997), которые часто сочетаются с тревожными расстройствами и имеют с ними «перекрытие» в симптоматике. Так, беспокойство, психическая и соматическая тревога встречаются в 42–72 % случаях [14, 15, 17], а панические атаки у трети больных с диагнозом большого депрессивного расстройства [7, 15, 17]. В то же время у больных с первичным диагнозом панического расстройства в 40–80 % имеются указания на большой депрессивный эпизод [7, 17]. В хронологическом аспекте тревога предшествует депрессии у 15–33 % больных, а генерализованное тревожное расстройство (ГТР) возникает раньше депрессивного состояния в 54 % случаев [17].

Одним из эффективных средств терапии как депрессивных, так и тревожных расстройств является современный антидепрессант пароксетин, механизм действия которого связан с ингибированием обратного захвата серотонина, что способствует выраженному усилению серотонинергической

активности в ЦНС. Он обладает отчётливым анксиолитическим, седативным и лёгким стимулирующим эффектом. По данным Г.П. Пантелеевой и соавт. [5] и D. Sheehan и соавт. [20], пароксетин продемонстрировал быстрый терапевтический ответ, появляющейся уже в первые 2 недели лечения у больных с меланхолическими и тревожными депрессиями средней и тяжёлой степени выраженности и тревожными расстройствами при терапии в условиях стационара. Схожие результаты позитивного применения при терапии депрессивных состояний в амбулаторной сети были получены И.Я. Гуровичем и А.Б. Шмуклером [4].

Данный препарат применяется при лечении депрессий различного генеза у взрослых, особенно при лечении. За счёт выраженного анксиолитического эффекта было оправдано его применение при депрессиях, коморбидных с тревогой [19, 22]. В исследовании D. Sheehan и соавт. [20] на большой выборке (2 963 больных, получавших пароксетин, 554 – плацебо, 1 151 – другие антидепрессанты) показана эффективность пароксетина при купировании тревожной симптоматики.