# Сероквель – атипичный нейролептик: особенности психотропного эффекта и показания

   В психиатрии, как и в любой другой медицинской дисциплине, на протяжении многих десятилетий основополагающим является принцип "The right drug for the right patient", что означает необходимость правильного выбора конкретного препарата для конкретного больного. Вместе с тем сам по себе данный принцип носит скорее декларативный характер, поскольку проблема индивидуального адекватного выбора психотропного препарата для психически больного до конца не решена. Эту задачу особенно трудно решить, если стремиться лечить психически больных монотерапией, когда вероятность точного выбора одного из нескольких препаратов крайне мала.  
   Именно поэтому и были созданы многочисленные классификации психотропных соединений (Г.ЯАвруцкий, А.А.Недува, 1988; С.Н.Мосолов, 1996), призванные дать практическим врачам определенные ориентиры в выборе препаратов.  
   Клинический опыт, однако, убедительно показывает, что в реальных условиях метод "проб и ошибок" и полипрагмазия продолжают оставаться основными. Это может косвенно говорить о том, что врачи-психиатры не совсем точно представляют как спектр психотропной активности новых соединений, так и их возможности в плане наступления антипсихотического эффекта вообще.  
   Все сказанное с полным основанием можно отнести к группе так называемых новых или атипичных нейролептиков, к которым принадлежит и препарат "Cероквель" (кветиапин).  
   В настоящее время данный препарат довольно широко применяется для лечения больных шизофренией во всем мире, а также хорошо известен отечественным психиатрам.  
   В данной работе обзорного характера предпринята попытка дать клиницистам четкие представления об особенностях его действия и круге показаний для назначения.

**Строение и нейрорецепторные взаимодействия**Сероквель (кветиапин) в химическом отношении является производным дибензотиазепина и по строению подобен клозапину. В фармакологическом плане препарат отличается мультирецепторным взаимодействием с рядом нейрорецепторов, что, вероятно, и обусловливает разносторонние проявления его клинического эффекта. В самом общем виде сила нейрорецепторного взаимодействия для кветиапина будет выглядеть следующим образом:  
   H1>a>a1>5-HT2A>a2>D2>5-HT1A>D1>M1 (Saller и Salama, 1993).  
   Иначе говоря, у препарата максимально выражены антигистаминные свойства, несколько меньше – способность блокировать a1-адренергические, 5-НТ2А-серотонинергические и a2-адренергические рецепторы, тогда как способность связываться с D2-дофаминергическими, 5-НТ1А-серотонинергическими и D1-дофаминергическими рецепторами выражена слабо. С холинергическими рецепторами типа М1 препарат практически не связывается.  
   Сероквель является атипичным нейролептиком, поскольку тропизм к серотонинергическим рецепторам типа 5-НТ2А у него преобладает над сродством к дофаминергическим рецепторам D2, что якобы является прерогативой именно новых нейролептиков. Относительно высокий тропизм к a1- и a2-адренергическим рецепторам может предсказывать седативный эффект кветиапина за счет устранения возбуждения и тревожного аффекта. Относительно слабое сродство с D2-дофаминергическими рецепторами позволяет предсказать слабые экстрапирамидные побочные эффекты и отсутствие гиперпролактинемии. В то же время средневыраженный тропизм к серотонинергическим рецепторам, особенно типа 5-НТ2А, позволяет рассчитывать и на снижение явлений гипофронтальности, т.е. на антинегативный эффект препарата.  
   С другой стороны, блокада H1-гистаминовых рецепторов указывает на неспецифический седативный эффект сероквеля, тогда как отсутствие холинолитических свойств кветиапина дает возможность применять его для лечения психозов у лиц пожилого и старческого возраста.

**Предполагаемый профиль психотропной активности**Исходя из предложенной схемы нейрорецепторного профиля связывания кветиапина, следует, что препарат может применяться для терапии острых психотических состояний (за счет выраженного неспецифического седативного компонента), при наличии так называемой вторичной негативной симптоматики (за счет влияния на 5-НТ2А-рецепторы) и при непереносимости классических нейролептических препаратов ( высокая выраженность экстрапирамидной симптоматики и гиперпролактинемия), а также у лиц пожилого и старческого возраста.  
   Существует достаточно зарубежных публикаций, в которых эффективность и переносимость кветиапина подтверждена результатами многочисленных клинических исследований. На русском языке были опубликованы как результаты первого отечественного клинического испытания препарата (С.Н.Мосолов и соавт., 2000), так и обзоры (В.В.Калинин, Г.Ю.Сулимов, А.В.Еремин, 2000; С.Н.Мосолов и С.О.Кабанов, 2000).

**Спектр действия в сопоставлении с другими препаратами**Знакомство с большинством работ по препарату, выполненных во всем мире и отраженных в обзорах, показывает, что общая его эффективность, равно как и спектр психотропной активности, изучались на выборках острых и подострых больных шизофренией (Arvanitis и Miller, 1997; Borison и соавт., 1996; Fleischhacker и соавт. 1996; Gunasekara и Spencer, 1998; Peuskens и Link, 1997; Small и соавт.1997). При этом эффективность препарата становилась значимой при условии использования его в суточной дозе не ниже 250 мг. Обычно применялись более высокие дозы. При этих условиях можно было рассчитывать на наступление антипсихотического эффекта. Существенно, что пороговый критерий эффективности в большинстве этих исследований составлял не менее 30% редукции суммарной симптоматики по шкале PANSS (Fleischhacker и соавт., 1996), либо даже 50% по шкале BPRS (Peuskens и Link, 1997). Из этого следует, что препарат действительно оказывал эффект при острых и подострых психозах.  
   Во-вторых, следует подчеркнуть, что в 2 последних из упомянутых работ проводилось сравнение кветиапина с хлорпромазином (аминазином). Сероквель (в средней дозе 407 мг/ сут) несколько превосходил хлорпромазин (средняя доза 384 мг/сут). Соотношение респондеров было 65% против 53% (p=0,04). Сероквель продемонстрировал преимущественно седативный антипсихотический эффект с учетом того, что хлорпромазин до сих пор остается эталоном седативного нейролептика.  
   В других работах, в которых препарат сравнивали с галоперидолом (Arvanitis и соавт.,1997) также имеются указания на сопоставимость и равный эффект препаратов по устранению продуктивной психотической симптоматики, в том числе психомоторного возбуждения и агрессивных действий.

**Сероквель и анализ его влияния на различную симптоматику**Изучение собственно антиагрессивного действия кветиапина было проведено Hellewell и соавт. (1999) на основе данных исследования Arvanitis и Miller (1997). При этом была показана достаточно высокая эффективность препарата, особенно в суточной дозе 600 мг при оценке его влияния на кластер симптоматики враждебности, напряжения, тревоги и возбуждения по шкале BPRS. Сероквель не отличался от галоперидола в дозе 12 мг в сутки. Тем не менее, различия между препаратами выявились, когда для каждой из терапевтических групп были проанализированы связи между собственно симптоматикой враждебности и группой продуктивных признаков (дезорганизованное мышление, галлюцинаторная симптоматика, подозрительность и необычное содержание мышления). При этом оказалось, что если под влиянием галоперидола происходила сочетанная редукция собственно агрессивности и продуктивной симптоматики, то это не было характерным для кветиапина. Иными словами, редукция враждебности и агрессивности при применении сероквеля не зависит от редукции продуктивной симптоматики, тогда как в случае лечения галоперидолом собственно антиагрессивный, антибредовой и антигаллюцинаторный эффекты связаны между собой. На наш взгляд, данная интересная закономерность лишний раз подчеркивает своеобразие спектра психотропной активности сероквеля, который сводится к избирательному антиагрессивному эффекту, что может объясняться преимущественно тропизмом препарата к a1- и a2-норадренергическим рецепторам при меньшем взаимодействии с D2-дофаминергическими рецепторами.  
   Аналогично этому в исследовании Schneider и соавт. (1999) указывается на выраженное антиагрессивное действие препарата при лечении 80 пациентов с болезнью Альцгеймера. Существенно, что по мере применения препарата на протяжении 13 мес удавалось добиться упомянутого эффекта и он в наибольшей степени был выражен у больных с изначально высокими показателями агрессивности и враждебности.  
   Влияние на аффективную симптоматику, включающую депрессию, чувство вины тревогу и напряжение, было предпринято также в нескольких исследованиях. Так, в упомянутых исследованиях Arvanitis и Miller (1997) и Small и соавт. (1997) сероквель в отличие от плацебо приводил к статистически значимому снижению названой симптоматики. В исследовании Purdon и соавт. (2001), которое продолжалось 6 мес, кветиапин в отличие от галоперидола вызывал статистически значимое снижение аффективной симптоматики, что позволяет рассматривать его как препарат выбора при лечении больных шизофренией с депрессивной симптоматикой.  
   Наряду с этим установлена эффективность кветиапина и в плане устранения симптоматики тревоги. Так, в исследовании Cutler (2001) проведен метанализ по изучению влияния препарата на симптоматику тревоги при рецидивах или обострениях психоза при шизофрении. О тревожной симптоматике судили на основании выраженности признака тревоги и фактора 1 шкалы BPRS (депрессивное настроение, идеи вины, соматическая озабоченность и тревога). Сероквель превосходил как плацебо (0,59 Vs 0,29; p=0,0002), так и галоперидол (0,48 Vs 0,34, p=0,0035) в широком диапазоне доз. Таким образом, благотворное влияние препарата на депрессивное и тревожное настроение в структуре острых психозов у больных шизофренией можно считать доказанным, что также можно связать с блокирующим действием на a1- и a2-норадренергические, а также Н1-гистаминергические рецепторы головного мозга, хотя это требует подтверждения в специальных исследованиях.  
   Получены первые данные и об антиманиакальном эффекте кветиапина. Так, в исследовании Dunayevich и соавт. (2001) препарат применяли (средняя доза 421 мг в сутки) у 7 больных с диагнозом биполярного расстройства в маниакальной фазе. В виде монотерапии препарат получал 1 больной, тогда как в комбинации с нормотимиками – 6 больных. Положительные результаты (очень хороший эффект и хороший эффект) отмечены у 5 человек. Данное исследование выполнено на малочисленной выборке больных, и при этом кветиапин у большинства из них применяли в комбинации с другими препаратами. Публикации по антиманиакальному эффекту кветиапина тем не менее продолжают появляться, хотя в них приводятся отдельные клинические описания, а не результаты верифицированных с помощью статистической обработки исследований.  
   Так, Alson (2001) приводит клиническое описание наступления ремиссии у молодого больного 17 лет, страдающего биполярным аффективным расстройством 1-го типа. Существенно, что состояние больного характеризовалось картиной гневливой мании с агрессивностью, насилием, вспышками гнева, т.е. имело явно дисфорическую и брутальную окраску. Больной ранее безуспешно лечился различными нормотимиками, но выраженное улучшение наступило после применения кветиапина в суточной дозе до 400 мг в течение 2 лет.  
   В данном разделе целесообразно также указать на исследование Zarate и соавт. (2000), в котором изучали предикторы эффективности терапии кветиапином у больных шизофренией, шизоаффективным психозом и биполярным расстройством. Дизайн данной работы не лишен явных недостатков. Сероквель в изолированном виде получало лишь 29 (20%) больных, тогда как остальные 116 (80%) человек помимо сероквеля принимали другие различные нейролептики, в том числе рисперидон и оланзапин. Тем не менее авторы посчитали возможным говорить об эффекте исключительно кветиапина и пришли в целом к банальным выводам о том, что его эффективность выше при аффективных и шизоаффективных психозах, чем при шизофрении, хотя статистически значимых различий при этом установлено не было. Каких-либо значимых положительных предикторов эффективности терапии также установлено не было, но оказалось, что диагноз большого депрессивного эпизода и большей длительности заболевания (не важно какого именно) имеют отрицательное прогностическое значение для наступления эффекта, что звучит также не менее банально. Очевидно, что данная работа выявила не столько предикторы эффективности терапии безотносительно типа используемого препарата, сколько указала на общие закономерности течения эндогенных психозов. Понятно, что диагноз большого депрессивного эпизода требует в первую очередь назначения антидепрессантов, в то время как терапия нейролептиками носит вспомогательный характер при наличии гетерономных психотических включений (бред, галлюцинации).  
   Таким образом, можно считать, что кветиапин активно устраняет аффективную симптоматику, включающую не только депрессию, тревогу, растерянность, но и манию, но при условии их наличия в структуре более сложных психопатологических синдромов. Из этого вытекают определенные показания для его назначения, а именно: острые и подострые состояния с большим удельным весом аффективной симптоматики, агрессией и высокой представленностью переживаний острого чувственного и образного бреда у больных шизофренией и шизоаффективными психозами, а также при биполярном расстройстве. Данные расстройства характеризуются гармоничным единством собственно аффективной и чувственно-образной бредовой симптоматики. Поэтому наличие острой бредовой симптоматики чувственного характера должно косвенно указывать и на собственно аффективные переживания в структуре психоза. Это позволяет рассчитывать на положительный эффект препарата при лечении подобных состояний. Вместе с тем это характерно для большинства нейролептических препаратов, как, впрочем, и нефармакогенных методов лечения больных шизофренией.  
   Вопрос о влиянии препарата на бредовую симптоматику персекуторного круга, включающую идеи преследования, воздействия, а также явления психического автоматизма, галлюцинаторные и псевдогаллюцинаторные феномены, пока не получил однозначного решения. В этой связи уместны ссылки на различные исследования, в которых указывается, что препарат по своей антипсихотической эффективности не уступает галоперидолу (Arvanitis и Miller, 1997; Copolov и соавт., 2000), либо даже превосходит его (Purdon и соавт., 2001). Галоперидол, как известно, является эталоном нейролептика с антибредовым и антигаллюцинаторным спектром (Г.Я.Авруцкий, А.А.Недува, 1988). В то же время следует иметь в виду, что в большинстве исследований не приводятся данные по влиянию препаратов на отдельные подгруппы симптомов, а указаны лишь обобщенные данные по влиянию на суммарную симптоматику по шкале PANSS. Более информативными в этом отношении являются результаты Emsley и соавт. (2000), которые рассматриваются ниже.  
   Влияние на негативную симптоматику у больных шизофренией при применении кветиапина не вызывает сомнений. В то же время следует помнить, что основные выводы об этом в большинстве исследований были получены, как указывалось, на больных с острой и подострой симптоматикой при разных типах течения шизофрении. Из этого можно предположить, что в большинстве случаев речь шла о так называемой вторичной негативной симптоматике, обусловленной либо продуктивными симптомами, либо аффективными включениями, либо даже побочными экстрапирамидными эффектами классических нейролептиков.  
   Вопрос о разграничении первичной и вторичной негативной симптоматики при шизофрении до сих пор окончательно не решен. Вместе с тем ответ на него имеет принципиальное значение, поскольку классические нейролептики, устраняя в первую очередь продуктивную симптоматику, будут способствовать и редукции вторичной, но не первичной негативной симптоматики. При этом если между атипичным и классическим нейролептиком нет различий по влиянию на негативную симптоматику, то, скорее всего, можно предполагать наличие именно вторичной симптоматики. С другой стороны, если атипичный нейролептик превосходит традиционный по влиянию на негативную симптоматику, то она, вероятно, первичная. Все сказанное применимо и к кветиапину.  
   При изучении оптимального уровня дозы кветиапина для снижения негативной симптоматики в исследовании Arvanitis и Miller (1997) показано, что она (суммарная оценка по шкале SANS) снижалась в большей мере под влиянием суточной дозы препарата в 300 мг. При этом различия достигали статистического уровня значимости при сравнении с плацебо, под влиянием которого происходило некоторое усиление негативных расстройств (-1,56+-0,51 Vs 0,76+-0,51; p<0,01). Существенно, что как более низкие (75 и 150 мг в сутки), так и более высокие дозы препарата (600 и 750 мг в сутки) не приводили к статистически значимым изменениям в негативной симптоматике по сравнению с плацебо. С другой стороны, галоперидол в суточной дозе 12 мг к концу 6-й недели терапии также приводил к статистически значимому снижению выраженности негативной симптоматики по сравнению с плацебо (-1,83+-0,51 Vs 0,76+-0,51; p<0,01). Это, на первый взгляд, говорит о том, что рассматриваемая негативная симптоматика была преимущественно вторичной.  
   С другой стороны, в работе Small и соавт. (1997), в которой о негативной симптоматике также судили на основании суммарной оценки по шкале SANS, наиболее выраженная ее динамика наблюдалась при лечении высокими дозами (<750 мг в сутки). При этом наблюдались значимые различия с плацебо к концу 6-й недели терапии (-1,7+-0,47 Vs –0,1+-0,46; p<0,02), тогда как значимых различий между плацебо и кветиапином в низких дозах (до 250 мг в сутки) установлено не было.  
   Противоречивые, на первый взгляд, результаты двух упомянутых исследований по влиянию уровня доз кветиапина на негативную симптоматику могут быть объяснены тем, что оптимальная доза должна превышать 250 мг, но быть меньше 600 мг в сутки.  
   Однако в более поздних исследованиях (Emsley и соавт., 2000; Purdon и соавт., 2001) установлено, что по влиянию на негативную симптоматику кветиапин существенно превосходил галоперидол, что позволяет ее расценить как первичную.

**Применение при терапевтической резистентности**Интересные данные в отношении влияния кветиапина на негативную симптоматику при сравнении с галоперидолом были получены в работе Emsley и соавт. (2000), в которой изучали действие препаратов у больных с частичным эффектом предшествующей терапии флуфеназином, т.е. с резистентностью к классическим нейролептикам. Авторы показали, что как сероквель, так и галоперидол приводят к сходному эффекту у изученной категории больных. При этом имелся тренд к преобладанию эффективности кветиапина (600 мг в сутки) над галоперидолом (20 мг в сутки), если в качестве результативного критерия эффективности использовали суммарную оценку по шкале PANSS. Различия, однако, не достигали статистически значимого уровня (p=0,06 и p=0,234) соответственно для 4 и 8 нед терапии. Прицельный анализ влияния препаратов на негативную и продуктивную симптоматику в отдельности также не позволил выявить статистически значимых различий между препаратами.  
   Больший интерес для клиницистов представляет анализ влияния препаратов на отдельные показатели шкалы PANSS у больных, у которых было достигнуто улучшение состояния – оценка по шкале CGI при этом должна быть не более 3 баллов (Emsley и соавт., 2000). При этом оказалось, что для кветиапина была характерна тенденция к более сильному снижению выраженности ряда признаков по сравнению с галоперидолом. В особености это касалось показателей нарушения мышления (53 и 45%), галлюцинаторной симптоматики (53 и 45%), возбуждения (69 и 54%), идей величия (55 и 39%), подозрительности и идей преследования (53 и 49%) и враждебности (94 и 60%). В отношении влияния на негативную симптоматику кветиапин также превосходил галоперидол. При этом наибольшие различия были характерны для показателя "притупленный аффект", что составило 50 и 27% соответственно, после чего следует эмоциональный аутизм (49 и 34%), отсутствие спонтанности в беседе (56 и 44%), стереотипное мышление (49 и 39%) и снижение речевого контакта (52 и 43%).  
   Таким образом, были продемонстрированы определенные преимущества кветиапина по сравнению с галоперидолом. Они затрагивали величины доли респондеров среди этой выборки резистентных больных, которые составили 52,2 и 38% соответственно (p=0,043). Можно считать, что с целью преодоления терапевтической резистентности кветиапин более предпочтителен, чем галоперидол, что, несомненно, расширяет круг показаний для его применения. Понятно, что благотворное воздействие на негативную симптоматику кветиапина сопровождается и преодолением терапевтической резистентности. Вероятно, что механизмы негативной симптоматики и резистентности к классическим нейролептикам имеют общие звенья.

**Влияние на когнитивные функции у больных шизофренией**Авторы, исследующие влияние препарата на когнитивные функции, подчеркивают благотворный эффект кветиапина (Purdon и соавт., 2001). Это проявляется в нормализации внимания, о чем судили по тесту непрерывного исполнения – Continuous performance test (Sax и соавт., 1998), а также исполнительных функций и функции речи (Fleming и соавт., 1997; Velligan и соавт., 1999). В последней из работ кветиапин превосходил галоперидол. Это не зависело от влияния препарата на психопатологическую симптоматику и от выраженности побочных эффектов. Сероквель оказывает глубинное влияние на протекание нейрокогнитивных процессов у больных шизофренией, что имеет значение в плане долгосрочной реабилитации и реадаптации, т.е. для повышения их качества жизни.

**Сероквель в сравнении с другими атипичными нейролептиками**Наиболее интересным представляется вопрос о сравнении эффективности кветиапина с другими новыми нейролептиками. На сегодняшний день имеются лишь единичные публикации по сравнительному изучению препарата с другим атипичным нейролептиком рисперидоном, которое получило название QUEST (Reinstein и соавт., 1999; Mintzer и соавт., 2001; Tandon и соавт., 2001). Не вдаваясь в подробное изложение характера исследования, отметим, что оно было многоцентровым. Сероквель применяли 553 человека, рисперидон – 175 человек (Mintzer и соавт., 2001). Препараты принимали в амбулаторных условиях в суточных дозах 254–346 мг и 4,4–5,4 мг соответственно. Результаты показали в целом равную эффективность препаратов при меньшей частоте возникновения экстрапирамидных побочных эффектов на кветиапине, что снижало потребность в приеме корректоров холинолитического ряда. Наряду с этим было установлено, что под влиянием кветиапина происходило достоверно более выраженное снижение депрессивной симптоматики у больных шизофренией, чем под влиянием рисперидона. Это избавляло от дополнительного назначения антидепрессантов при лечении кветиапином. Иными словами, в очередной раз была продемонстрирована мягкая антидепрессивная активность препарата, о чем говорилось выше.  
   Вместе с тем данное исследование проводили исключительно на амбулаторном контингенте больных, т.е. на лицах, психическое состояние которых, очевидно, позволяло им находиться вне стационара и не было тяжелым. Это, вероятно, и объясняет сравнительно невысокий уровень доз обоих препаратов.  
   Сероквель с успехом может применяться для длительной поддерживающей противорецидивной терапии больных шизофренией во внебольничных условиях. Исследование Kasper (2001) подтверждает его эффективность при применении в средней суточной дозе 472 мг на протяжении 130 нед.  
   Таковы некоторые основные данные по общей эффективности и круге показаний для применения кветиапина. Из представленного обзора видно, что препарат обладает особым спектром психотропного действия, который сводится к бимодальному действию. Сероквель подобно классическим седативным нейролептикам может оказывать седативное, антиагрессивное воздействие на больных, что позволяет его использовать для лечения острых и подострых состояний с явлениями острого чувственного бреда, инсценировкой, большим удельным весом аффективной симптоматики в виде тревоги, депрессии, растерянности и даже мании. С другой стороны, эффект препарата, направленный на редукцию персекуторных переживаний, разнообразных психических автоматизмов, галлюцинаций и псевдогаллюцинаций в спектре его действия играет меньшую роль. Сероквель обладает несомненным антинегативным эффектом и практически не вызывает побочных эффектов в виде экстрапирамидного синдрома и гиперпролактинемии. Это позволяет использовать его в качестве поддерживающей противорецидивной терапии у больных шизофренией.

Статья В.В.Калинина