

## **ПРАКТИКА СТАЦИОНАРНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ПСИХОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ КВЕТИАПИНОМ (СЕРОКВЕЛЕМ) ПО ИТОГАМ ПРОГРАММЫ «НАСЛЕДИЕ» (ретроспективное натуралистическое исследование)**

**А. Б. Смулевич<sup>1</sup>, В. Н. Козырев<sup>2</sup>, А. В. Андрющенко<sup>3</sup>, Е. В. Зеленина<sup>2</sup>,  
Д. А. Бескова<sup>1</sup>, Д. В. Романов<sup>3</sup>**

*<sup>1</sup>Учреждение российской академии медицинских наук «Научный центр психического здоровья РАМН», <sup>2</sup>Городская психиатрическая больница №1 им. Н.А.Алексеева, <sup>3</sup>ГУ ММА им. И.М.Сеченова*

### **Эффективность, переносимость и дизайн исследований терапии сероквелем при острых психозах (по данным литературы)**

В последние десятилетия, несмотря на широкие возможности психофармакотерапии и явления лекарственного патоморфоза тяжелых психических расстройств, как показывают результаты независимых аналитических обзоров и локальных клинико-эпидемиологических исследований, проблема острых психозов сохраняет высокую актуальность. Среди них почти 50% составляют психозы-экзацербации при шизофрении, шизоаффективном (ШАР) и биполярном аффективном расстройстве (БАР), кроме того, сохраняется высокая частота первичных случаев заболевания (первый эпизод).

В аналитическом обзоре А.А.Чуркина и Н.А.Твороговой [22], охватывающем период с 1999 (исходные данные) по 2006 годы (заключительные данные) показано, что в доле структуры психозов существенного частотного перераспределения за эти 7 лет не отмечено. На всем протяжении анализируемого периода превалируют психозы в рамках шизофрении (их доля незначительно уменьшилась – от 49,2% до 46,2%), общая частота других психозов также осталась практически неизменной (при этом доля БАР уменьшилась с 4,7% до 3,3%, шизотипического расстройства (ШР) – немного увеличилась от 3,8% до 4,0%, ШАР не изменилась – 1,9%). Доля впервые выявленных эндогенных психозов по данным 2006 года также достаточно высока (26,3%: шизофрения – 18,2%, БАР – 3,5%, ШР – 3,0%, ШАР – 1,6%), хотя и меньше первичных органических психозов [22].

Приводимые клинико-эпидемиологические данные подтверждают серьезность проблемы мониторинга больных с первым приступом и рецидивирующей шизофренией, при этом психозы в рамках

обострений (особенно при высокой их частоте), по-прежнему, являются наиболее распространенной проблемой госпитальной психиатрии. Результаты собственного исследования, проведенного на базе 2-х ПНД города Москвы, обслуживающих крупные территориальные участки, также показали, что основную группу наблюдения составляют больные шизофренией с ремиссиями после серии психотических обострений – 55,46%. У этого контингента больных доминировали приступообразный тип течения с частыми обострениями (61,4%) и непрерывный с обострениями (34,9%), а также отмечалось длительное течение заболевания (средняя длительность составила 18,59±8,79 лет) [21].

В соответствии с современными зарубежными и отечественными рекомендациями ведения больных с острым эндогенным психозом (шизофрения, ШАР, БАР) в число препаратов первой линии включен целый ряд атипичных антипсихотиков. Их эффективность оценивается и сравнивается с учетом дифференцированного влияния на терапевтические мишени: кластеры позитивных, негативных, аффективных и нейрокогнитивных нарушений, а также ассоциированных поведенческих расстройств. Совокупные результаты исследований свидетельствуют, что атипичные антипсихотики оказались сравнимы с активностью традиционных нейролептиков по степени воздействия на эти терапевтические кластеры в остром периоде болезни и по ряду параметров (коррекция дезорганизации мышления, депрессивного аффекта, агрессивного поведения, анергии) даже превзошли их, что способствовало их активному внедрению в практику уже на госпитальном этапе.

Многомерное исследование лечения антипсихотиками привело к тому, что в последние годы все больше внимания уделяется вариативности терапии

в контексте поиска эффективных схем, с учетом не только статистически значимых результатов исследований, проведенных с жесткими критериями отбора, но и натуралистических работ с максимально широкими критериями включения. В отношении некоторых антипсихотиков, отличающихся хорошей переносимостью, исследуются перспективы и возможные риски быстрой титрации доз до максимальных в течение первых 4–7 дней без большого ущерба переносимости. Для проведения такой терапии адекватны средства, с выраженными транквилизирующими эффектами в сочетании с влиянием на продуктивную симптоматику, при этом лишённые быстро проявляющихся серьезных побочных эффектов, то есть характеризующиеся низким потенциалом в отношении экстрапирамидных, метаболических и эндокринологических нарушений (например, минимальным риском гиперпролактинемии), а также небольшим сродством к мускариновым, холинергическим и другим рецепторам, ответственным за стабильность гемодинамических показателей и пр. В соответствии с ориентирами терапии на рано начинающуюся реабилитацию и восстановление социальных функций в рамках актуального психоза, имеется высокая потребность в антипсихотиках, купирующих наиболее острую симптоматику психоза (возбуждение, агитацию, дисфорию, бессонницу) без провоцирования побочных эффектов анергического кластера (поведенческой токсичности, эмоциональной отгороженности, заторможенности, астении и пр.).

Потребностям рациональной терапии острых эндогенных психозов в достаточной мере соответствует кветиапин (сероквель)<sup>1</sup>, который согласно современным международным и отечественным руководствам выделяется в качестве препарата первой линии и средства для перевода на альтернативный антипсихотик (switch) при недостаточной эффективности и плохой переносимости предшествующей схемы [3, 41, 61, 67]. Терапевтическая активность сероквеля с учетом современных требований к эффективности и безопасности доказана в многочисленных рандомизированных слепых и открытых, сравнительных и простых исследованиях с привлечением методов мета-анализа по всем трем основным показаниям – шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное аффективное расстройство [3, 29, 37, 41, 46, 48, 49, 61, 67, 68, 72]. Показана эффективность препарата в отношении первого и повторного эпизодов, а также рецидивирующих форм, включая как неблагоприятные с частыми обострениями, так и благоприятные с редкими.

<sup>1</sup> К преимуществам кветиапина для быстрого купирования проявлений острого психоза можно отнести его некоторые фармакологические свойства, в частности, быстрое достижение максимальной концентрации лекарственного средства в плазме: у кветиапина и рисперидона достигается через 2 часа, у галоперидола – 4 часа, у оланзапина – 5–8 часов.

Несмотря на умеренное антипсихотическое действие применение сероквеля сопровождается быстрым – уже в первые дни терапии (особенно при применении высоких доз препарата) – купированием явлений психомоторного возбуждения [25, 27]. При этом антипсихотический эффект препарата интерпретируется рядом авторов как результат аддитивного действия нескольких механизмов (прямое влияние на целевые симптомы либо опосредованное – за счет седативного эффекта или редукции других позитивных симптомов). Предполагается, что блокада сероквелем ряда рецепторов (в частности, антигистаминовых (H1) и адренергических) связана с опережающим другие эффекты неспецифическим седативным свойством, а блокада серотонинергических рецепторов – с рано наступающим и усиливающим успокаивающий эффект анксиолитическим действием.

Длительный опыт применения препарата свидетельствует о том, что неспецифический успокаивающий эффект сероквеля без гиперседации полезен для скорейшего (в течение 5–7 дней) купирования возбуждения, агрессивности и враждебности, быстрого возвращения в социум [3, 4]. В работе S.Ganesan и соавт. (2003) обнаружена значительная редукция агрессивного поведения у психотических пациентов при применении 1000 мг/сут уже на второй день [40]. При этом многие авторы утверждают, что возможности использования сероквеля для коррекции поведенческих расстройств и восстановления привычного стиля обусловлены хорошей переносимостью высоких доз препарата и отсутствием чрезмерного седативного эффекта, что существенно для соблюдения больным режима терапии. По материалам анализа трех 6-недельных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований (623 случая) обнаружено значимое снижение остроты состояния у больных шизофренией, зарегистрированное практически по всем пунктам шкалы BPRS, определяющим тяжесть психоза [34, 66, 67]. Мета-аналитическое исследование сравнительной эффективности 5 препаратов, проведенное R.Tandon, M.D.Jibson, подтвердило высокую эффективность сероквеля не только для редукции общего балла, но и в отношении кластеров позитивной и негативной симптоматики по шкале PANSS, а также показало сопоставимость действия по анализируемым основным параметрам с рисперидоном, оланзапином, zipрасидоном, арипипразолом [67] (рис. 1).

Результаты этого и ряда других мета-анализов, отражая терапевтические возможности сероквеля в отношении широкого спектра психотических состояний, не предоставляют, однако, достаточных ориентиров в отношении алгоритма его дифференцированного выбора в разнородных популяциях больных. Экстраполяция научных данных в клиническую практику предполагает достаточно широкие показания для применения сероквеля при острых психозах эндогенного круга. Терапевтиче-

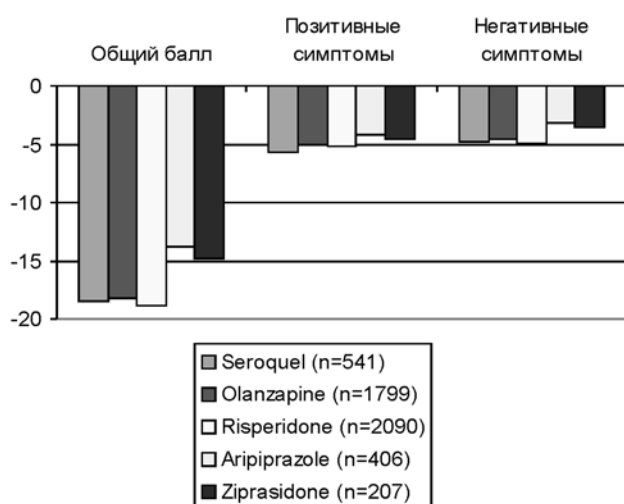


Рис. 1. Данные мета-анализа эффективности атипичных антипсихотиков (по данным шкалы PANSS) [67]

ская активность сероквеля отмечена при большинстве основных синдромов при шизофрении, ШАР и БАР: аффективных (депрессивных, маниакальных), аффективно-параноидных, параноидных и галлюцинаторно-параноидных [29, 37, 46, 48, 61, 67, 72].

Показания для применения этого препарата продолжают уточняться в процессе изучения различных терапевтических схем, например, при маниакальных психозах с проявлениями конгруэнтного и неконгруэнтного бреда. Так, А.Б.Смулевичем и Е.В.Зелениной в открытом исследовании, выполненном на выборке больных с маниакальными и маниакально-бредовыми расстройствами, была подтверждена высокая эффективность сероквеля: доля респондеров составила 76% случаев при применении препарата в дозе 500–800 мг/сут [20].

Как показала многолетняя практика хорошая переносимость сероквеля, сопряженная с минимизацией риска отказа от лечения и повышением качества жизни пациентов, способствует решению вопросов оптимизации терапии. В рамках краткосрочного и среднесрочного (не менее 6 месяцев) лечения сероквелем доказан низкий риск экстрапирамидных расстройств и поздней дискинезии, что требует меньше корректоров, чем при лечении галоперидолом или рисперидоном [3, 29, 48, 49].

Обобщая данные по проблеме оптимизации лечения сероквелем острых психозов, следует отметить не только необходимость продолжения исследований в отношении клинических показаний

Таблица 1

**Режим дозирования в исследованиях, выявивших статистически значимое улучшение при лечении острых психозов сероквелем (проспективные мультицентровые рандомизированные и натуралистические, слепые и открытые за 1997–2006 гг.)<sup>2</sup>**

Год	Авторы исследования	Выборка больных с острыми психозами	Диапазон и/или средняя доза, мг	Мах доза, мг
1997	L.A.Arvanitis и соавт. [28]	155, шизофрения, ШАР	600–750	750
2002	J.Bobes и соавт. [31]	шизофрения		1600
2003	K.X.Zhong и соавт. [72]	328, шизофрения	525	
1998,2003	C.H.Мосолов и соавт. [12, 15]	61, шизофрения, ШАР, ШР – 57,4%	300–700, 413	700
2003	J.Mullen и соавт. [51]	107, БАР, мании	492	
2003	M.Brecher и соавт. [33]	102, БАР, мании	559	
2003	B.Paulsson и соавт. [57]	107, БАР, мании	651	
2004	J.Nagy [52]	шизофрения	800	1600
2004	P.F. Buckley [34]	425 шизофрения, ШАР	150–750	
2004	L.C.Kopala и соавт. [46]	13, шизофрения	614	
2005	CATIE	шизофрения: 28%–обострение 72%– лекарственная ремиссия	100–800, 543, 4	
2005	A.Б.Смулевич и соавт. [20]	25, шизофрения, ШР, ШАР, БАР	400–800	800
2005	E.Sacchetti и соавт. [62]		592	800
2006	N.Keks и соавт. [44]	402, шизофрения, ШАР, БАР, другие психозы	576±47,2	1800
2004	C.Arango, J.Bobes [27]	шизофрения, ШАР		1200
2005	T.Oral и соавт. [53]	10 БАР		300
2006	C.U.Pae и соавт. [54]	40, шизофрения, ШАР		800
2006	F.G.Pajonk и соавт. [56]	10, БАР, мании		1200

<sup>2</sup> Значимость статистического ответа соответствует не менее чем 20–50% редукции симптоматики по психометрическим шкалам (PANSS, BPRS и др.) более чем у 50% пациентов.

Таблица 2

**Динамика повышения дозы сероквеля в исследованиях с быстрой титрацией**

Год	Автор	Режим титрации мг/сут				
		День 1	День 2	День 3	День 4	День 5–14
2005	E.Saccchetti и соавт. [62]	200	400	600	800	
2006	N.Keks et al [44]	≥300	≥500			
2004	C.Arango, J.Bobes [27]	200	400	600	800	1200
2005	T.Oral и соавт. [53]	600	900	1200		
2006	C.U. Pae и соавт. [54]	200	400	600	800	800
2006	F.G.Pajonk и соавт. [56]	300	600	900		1200

ний, но и важность уточнения дизайна терапии, способствующего ускоренному эффекту. В реформировании режима дозирования прослеживается тенденция повышения среднесуточной дозы и внедрения альтернативного стандартной схеме быстрого и сверхбыстрого ее наращивания (табл. 1, 2). Показано, что более, чем у 50% больных для достижения клинического эффекта необходима доза сероквеля не менее 500–800 мг/сут. При этом согласно стандартной терапевтической схеме лечения острого психоза показано повышение доз в 5-дневный период до 400 мг/сут, с достижением максимальной терапевтической дозы 400–800 мг/сут в течение двухнедельного периода. Альтернативным способом является быстрая титрация, причем некоторые авторы отмечают, что стандартный «пологий» подбор дозы показан в основном уязвимым к побочным эффектам препарата больным. В значительном числе современных исследований подчеркивается возможность и даже необходимость для ряда тяжелых маниакально- и галлюцинаторно-параноидных психозов применения альтернативного режима, подразумевающего быстрое наращивание дозы (например, по 200 мг ежедневно) с достижением 800 мг/сут и более высоких терапевтических доз до подбора оптимально эффективной без ущерба переносимости [30, 31, 40, 44, 52, 64]. Максимальная терапевтически обоснованная доза по данным литературы может достигать 1200–1800 мг/сут. При этом сероквель назначается с учетом сохранения принципа оптимального соотношения «риск/польза» [31, 36, 58]. Большинство исследователей подтверждается хорошая переносимость сероквеля и при быстром наращивании терапевтической дозы, и ее высоких максимальных значениях. В некоторых исследованиях выявлено повышение вероятности связанной с терапией заторможенности и ортостатических нарушений, часто при этом не требуется прерывания лечения: из исследований выбывают лишь единичные больные [31, 36].

N.Keks и соавт. [44], проанализировав ретроспективно 37 случаев купирования острых психозов сероквелем, обнаружили, что из них 20 больных получали 200–400 мг/сут в первые сутки и 500 мг и

более во вторые, в результате чего у 18 из 20 была отмечена статистически значимая редукция острых нарушений. Причем, данные по показателю высокой эффективности сероквеля оказались сходными с результатами терапии рисперидоном и оланзапином. В сравнительном рандомизированном исследовании C.U.Pae и соавт. [54] в выборке из 40 больных с острыми психозами в рамках шизофрении и ШАР проводился сравнительный анализ традиционного режима дозирования сероквеля (к 4 дню терапии доза достигает 400 мг/сут) и режима быстрой титрации дозы, предполагающего увеличение на 200 мг/сут (прием 200 мг/сут в первый день, 400 мг/сут – во второй, 600 мг/сут – в третий, 800 мг/сут – в четвертый). Максимальная допустимая терапевтическая доза в обеих группах составляла 800 мг/сут. В результате 2-х недельного лечения обнаружена значимо более высокая эффективность терапии с режимом быстрой титрации. Аналогичный подход представлен и в публикациях других авторов [27, 56, 64]. Например, достижение антипсихотического эффекта возможно спустя 3–4 недели при быстром наращивании суточной дозы до 800–1200 мг/сут в течение 4–6 дней (200 мг – 1 день, 400 мг/сут – 2 день, 600 мг/сут – 3 день, 800 мг/сут – 4 день, иногда – до 1200 мг к 6 дню) [27] и до 900 мг/сут в течение 3-х дней (300 мг/сут – 1 день, 600 мг/сут – 2 день, 900 мг/сут – 3 день) [56]. В двойном слепом исследовании переносимости сероквеля при лечении обострений шизофрении, выполненном M.A.Smith и соавт. [64], обнаружена одинаковая частота возникновения нежелательных явлений в группе больных с традиционной титрацией дозы до 400 мг/сут в течение пятидневного периода и в экспериментальной группе, где терапевтическая доза (400 мг/сут) достигалась уже на второй день.

Проблема повышения начальной и максимальной среднесуточной дозы при ускоренной титрации рассматривается не только в отношении шизофрении, но и применительно к терапии БАР. Изменение представлений о средней суточной дозе при БАР, также как и при шизофрении свидетельствует о тенденции к ее увеличению на протяжении всего опыта применения препарата. При этом в соответствии с данными литературы можно связать повышение числа респондеров с ростом средней суточной дозы сероквеля. Так, при дозе 492 мг/сут число респондеров в группе сероквеля составило 55,7% [51], при средней суточной дозе 651 мг/сут в сравнительном плацебо-контролируемом исследовании выявлено 67,3% респондеров среди больных с маниакальными и маниакально-бредовыми состояниями [57]. В сравнительных мультицентровых исследованиях терапии БАР на масштабных выборках (107 больных, принимавших сероквель [57], 107 больных [51], 102 больных [33]) продемонстрирована эффективность препарата при использовании от 500 до 800 мг/сут в качестве терапевтической дозы (средняя суточная доза – 567 мг/сут).

В натуралистических работах, посвященных анализу отдельных наблюдений и серий случаев, сообщается об эффективности лечения маний в рамках БАР с использованием еще более высоких терапевтических доз: до 1200 мг/сут с достижением 900 мг/сут на 3 день терапии и 1200 мг/сут к концу первой недели лечения [53]. Информация о побочных эффектах, негативно воспринимаемых больными или требующих уменьшения дозы сероквеля, отмечается чаще при первоначальной проработке методики. Например, в пилотажном исследовании FАTІMА быстрое наращивание суточных количеств препарата сопровождалось заторможенностью, гипотензией, тревогой/беспокойством у некоторых больных. Противоречивы исследовательские данные в отношении связи быстрого набора дозы и ортостатической гипотензии, хотя есть отдельные доказательства существования такой зависимости [55]. Таким образом, возможность использования высоких доз сероквеля и быстрой титрации препарата при острых психозах подтверждена в целом ряде исследований. С точки зрения эффективности стандартных и альтернативных подходов важны ретроспективные оценки, полученные по данным клинической практики. При этом представляется актуальным изучение индивидуально подобранных схем, ориентированных на реальную ситуацию (остроту, структуру и тяжесть психического состояния, возраст, социальный статус). Таких исследований с привлечением данных большой выборки в России не проводилось.

#### **Преимущества и трудности ретроспективного натуралистического исследования для поиска путей оптимизации терапии психозов**

Разработана программа «Наследие» для исследования практики лечения острых психозов сероквелем в рамках шизофрении, ШАР, БАР в методологии ретроспективного обсервационного исследования. Несмотря на ограничения возможностей экстраполяции результатов ретроспективных исследований в сравнении с проспективными работами, представляется, что такой подход имеет ряд преимуществ [24]. Для реализации данного проекта была выбрана крупная клиническая больница ПБ №1 имени Н.А.Алексеева, принимающая на лечение больных г.Москвы с психической патологией широкого спектра из различных социальных групп. При выборе стационара были учтены особенности потоков больных: большая часть пациентов больницы регулярно наблюдаются по поводу обострений эндогенного круга, начиная с манифестации заболевания. Это позволило собрать информацию и провести анализ реальной ситуации применения сероквеля за последние 3 года (в рамках краткосрочных терапевтических схем) с использованием достаточно надежного источника медицинской документации – архивной истории болезни, вклю-

чающей все госпитализации. В соответствии с методами регистрации данных психиатрами, принятыми в больнице, такая история болезни включает подробное описание всего заболевания с учетом особенностей психопатологии острых периодов и их динамикой на фоне лечения, сроков назначения антипсихотиков, соотношения изначально рекомендуемых и назначаемых суточных доз исследуемого препарата, а также комбинаций с другими психотропными средствами. Дополнительными преимуществами выбранного подхода является открытый характер исследования, широкие критерии включения, соответствующие реальному контингенту больных, попадающих в фокусные исследовательские группы, возможность исследования большого числа тактик индивидуального подбора и смены антипсихотика при острых психозах, в том числе устойчивых к лечению. Данный вид анализа также позволяет изучать совокупность факторов, определяющих выбор режима терапии сероквелем с учетом значимых для лечащего врача ориентиров: данные клинико-терапевтических исследований, собственный опыт в отношении аналогичных случаев, необходимость быстрого вмешательства, недостаточность данных о диагнозе при наличии острых динамично меняющихся симптомов (выраженное психомоторное возбуждение, тревога/ажитация и пр., в том числе с риском нанесения повреждений). Основные трудности при проведении исследования связаны с достаточно большим разнообразием применяемых терапевтических схем, что требует дополнительных мер для их систематизации, а также отсутствием верифицированных критериев эффективности терапии сероквелем применительных к подобным натуралистическим исследованиям.

**Цель программы:** анализ результатов применения сероквеля при лечении острых психозов в рамках шизофрении, ШАР, БАР.

**Дизайн программы:** контент-анализ экспертами-психиатрами медицинской документации, включая полные архивные данные, по разработанному для данной программы структурированному опросному листам.

**Критерии включения:** рассматривались случаи лечения острых психотических состояний (манифестации, экзацербации в рамках шизофрении, ШАР, БАР в соответствии с МКБ-10): 1) параноидная шизофрения, 2) кататоническая шизофрения, 3) другие формы шизофрении, 4) шизоаффективное расстройство (с преобладанием маний – маниакальный тип), 5) шизоаффективное расстройство (с преобладанием депрессий – депрессивный тип), 6) шизоаффективное расстройство (без четкого преобладания маний или депрессий – смешанный тип), 7) биполярное аффективное расстройство (мания с психотическими симптомами), 8) биполярное аффективное расстройство (депрессия с психотическими симптомами). Возрастной диапазон соответствовал 18–75 годам, все больные получали сероквель в терапевтической дозе не менее 300 мг/сут.

Программа проводилась в 2 этапа.

**Этап 1.** Пилотажное исследование (на материале 30 опросных листов), направленное на контент-анализ медицинской документации с целью изучения используемых стандартных и альтернативных терапевтических схем применения сероквеля при лечении острых психозов у больных шизофренией, ШАР, БАР и результатов лечения.

**Этап 2.** Исследование терапевтических схем применения сероквеля при лечении острых психозов в рамках шизофрении, ШАР, БАР на репрезентативной выборке.

С учетом 2-х этапов работы были определены следующие исследовательские задачи:

- сформировать репрезентативную выборку госпитальных больных, лечившихся сероквелом (в режиме моно- или комбинированной терапии) по поводу острого психоза;

- определить клиническую структуру больных данной выборки;

- определить используемый в клинике диапазон доз и рекомендации на момент выписки, особенности титрации, длительность лечения, терапевтические комбинации, переносимость сероквеля (в том числе при высоких дозах – свыше 800 мг/сут), причины отмены сероквеля в общей выборке;

- выделить в общей выборке группы с высоким, средним и низким индексом терапевтической эффективности;

- провести сравнительный анализ характеристик больных с высокой эффективностью лечения и нуждающихся в оптимизации терапии; изучить влияние различных факторов на уровень эффективности, а также установить маркеры, определяющие неадекватность терапевтической тактики;

- сопоставить полученный результат с данными современных исследований;

- разработать рекомендации по оптимизации терапии сероквелом.

Выбранный метод соответствовал решаемым задачам.

Контент-анализ медицинской документации проводился по разработанным для настоящей программы структурированным регистрационным картам. Эти карты содержат блок, позволяющий провести дифференцированную клиническую оценку состояния больного, а также раздел описывающий характеристики терапии сероквелом, в том числе, подробные комбинированные терапевтические схемы, учитывающие информацию обо всех изменениях в течение всего периода лечения.

Ретроспективная оценка адекватности проведенного лечения с экспертной оценкой эффективности терапии осуществлялась 4 опытными психиатрами, прошедшими тренинг работы с регистрационными картами. Анализ материала проводился с учетом ряда общих показателей для всей выборки, а также в 3-х терапевтических группах, выделенных по критерию терапевтического индекса сероквеля, получаемого в результате экспертной оценки. Ключевая роль в заключении эксперта отводилась терапевтической эффективности, так как оценка переносимости часто отражала наложение побочных эффектов ряда психотропных средств, применяемых до начала действия сероквеля или в комбинации с ним схемах.

Все группы были выделены уже в ходе пилотажного исследования на основании экспертных оценок: 1) группа с высокой эффективностью (достаточный терапевтический эффект), 2) группа со средней эффективностью (терапевтический эффект удовлетворительный, но согласно экспертной оценке, мог быть достигнут быстрее и/или быть более выраженным), 3) группа с низкой эффективностью (терапевтический эффект незначительный или отсутствует).

По результатам анализа материала 30 регистрационных карт было обнаружено сходное распределение больных в соответствии с выделенными группами («высокая эффективность» – 9 больных, «средняя эффективность» – 13 больных, «недостаточная эффективность» – 8 больных). На основании данных пилотажного этапа был определен предварительный объем общей выборки: 90 и более больных, получавших сероквель, включающий не менее 30 больных в каждой из выделенных групп (количество случаев, необходимое для проведения статистического анализа). В ходе проведения исследования обнаружено изменение пропорции между группами за счет уменьшения доли случаев, когда терапевтический эффект был оценен как достижение полной ремиссии: 25,7% – группа «высокая эффективность» составила 35 случаев. Достаточный эффект в рамках частичной ремиссии был отмечен в 41,2% – группа «средняя эффективность» в 56 случаях. Незначительный эффект с выраженными симптомами обострения отмечен в 33,1% – группа «низкая эффективность», включившая 45 случаев.

В соответствии с клиническими задачами и наблюдательным характером исследования в качестве материала был набран широкий круг расстройств, различающихся не только по нозологическим/синдромальным характеристикам, но и по особенностям протекания острого периода заболевания. Включение в обследуемую группу гетерогенного контингента больных соответствует выбранной методологии исследования и позволит оценить реальную ситуацию, отражающую клиническую практику психиатрического стационара, эффективность сероквеля и пути оптимизации его применения для большого числа больных, госпитализированных в связи с обострениями эндогенного круга.

Репрезентативная выборка сформирована из пациентов, лечившихся на базе 17 отделений ПБ №1 в 2006–2009 гг., объем выборки – 136 больных острыми психозами в рамках шизофрении, ШАР, БАР. В соответствии с социо-демографическими данными отмечено небольшое преобладание женщин – 54,8% против 45,2% мужчин (табл. 3), сред-

Таблица 3

## Социо-демографические характеристики общей выборки (n=136)

Пол	Ж – 54,8% (75 набл.) М – 45,2% (61 набл.)
Возраст	38,4±14,2
Возрастной состав выборки	
До 30 лет	36,0%
30–45 лет	36,8%
45–60 лет	19,1%
Свыше 60 лет	8,1%
Сопутствующая соматическая патология	58,5%, в том числе ХИБС, ХСН, хронические нарушения гепатобилиарной области
Сопутствующая органическая патология ЦНС	16,9%, в том числе сосудистого, травматического, инфекционного генеза
Длительность заболевания (лет)	9,0±8,2 Мин. – 3 мес. Макс. – 28 лет
Длительность текущего обострения (мес.)	2,6±2,5
Количество койко-дней	77,4±39,7



Рис. 2. Нозологический состав выборки (n=136)

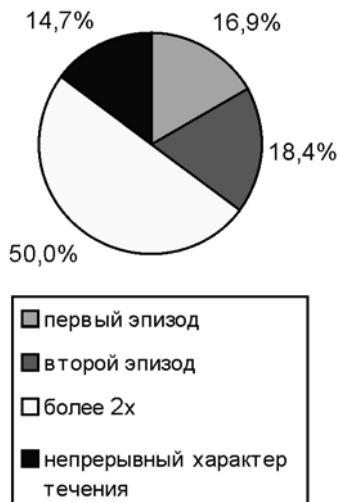


Рис. 3. Долевое распределение выборки по типу течению болезни (n=136)

Таблица 4

## Синдромальная структура выборки

Синдром	% в выборке
Маниакальный и маниакально-параноидный	36,0%
Депрессивный и депрессивно-параноидный	24,3%
Галлюцинаторно-параноидный, парафренный	20,6%
Параноидный	13,2%
Кататонический и кататоно-онейроидный	5,9%

Таблица 5

## Распределение больных по нозологической принадлежности в сопоставлении с зарубежными данными

ПР/ % в выборке	Собственные данные	Comcon Prindex, 2009 *	Keks, 2006 *
Шизофрения	75,7%	60,3%	41%
Шизоаффективное расстройство	17,6%	8,8%	18%
Биполярное аффективное расстройство	6,7%	4,6%	17%

Примечания: \* в отмеченных работах в исследование также включались больные с другими психическими расстройствами, в том числе органического генеза, остающиеся за рамками настоящего исследования.

ний возраст по выборке – 38,4±14,2 (¾ больных были в возрасте до 45 лет). Несмотря на наличие в выборке первично заболевших, основной контингент составили длительно болеющие с повторными приступами (средняя длительность заболевания – 9,0±8,2). Среди больных получавших сероквель, много лиц, страдающих сопутствующей соматической патологией, включая хроническую сердечно-сосудистую недостаточность, хронические нарушения гепатобилиарной области – 58,5%. Кроме того, у 16,9%, отмечалась сопутствующая резидуальная или текущая органическая патология ЦНС сосудистого, травматического, инфекционного и сложного генеза.

В соответствии с клиническими характеристиками общей выборки (нозология, тип течения) более 50% составили пациенты с приступообразно-прогредиентным течением шизофрении с многократными обострениями (рис. 2, 3). Несмотря на то, что в данной выборке преобладали больные шизофренией, с достаточной частотой, характерной для клинической практики, представлены также больные ШАР и БАР с повторными приступами.

При оценке синдромального распределения общей выборки выявлено доминирование в структуре психоза аффективных нарушений – 60,3%, при этом доля маниакальных и маниакально-бредовых состояний была выше, чем депрессивных и депрессивно-бредовых – 36,0% против 24,3% соответственно (табл. 4). Доля параноидных, галлюцинаторно-параноидных психозов, включая парафрени, также значительна – составила 33,8%.

В соответствии со структурой выборки (с учетом нозологии, синдрома, типа течения) были получены данные, сопоставимые с результатами работ натуралистической направленности в мировой практике, которые содержат сведения в отношении возможности оптимизации схемы лечения кветиапином (табл. 5).

### Результаты

Для анализа эффектов терапии сероквелем и определения путей ее оптимизации (в соответствии с поставленными задачами) было проанализировано 136 истории болезни. Согласно долевого распределению была выявлена вариативность дизайна терапии, включая сроки назначения (рис. 4), длительность периода активной терапии (рис. 5), рекомендуемые и назначаемые начальные и терапевтические дозы (от самых низких до высоких), быстроту титрации (вплоть до отсутствия изменения начальной дозы на 1 неделе) (рис. 7). Вне статистического подхода было трудно однозначно выделить факторы, влияющие на эффективность/неэффективность терапии.

Сроки начала терапии сероквелем распределялись в диапазоне от назначения в первые дни до 4–5 недель после госпитализации, время начала терапии нередко определяло выбираемую тактику и в отношении терапевтической дозы и ее титрации (рис. 4). Так, одной трети больных (34,6%) препарат назначался сразу – в первые дни терапии (в трети (10,3%) этих случаев лечение проводилось с быстрой титрацией и выбором адекватной терапевтической дозы).

В остальных 2/3 случаях препарат назначался преимущественно на 1–4 неделе терапии при смене

терапевтической схемы, переход на лечение сероквелем осуществлялся из-за неэффективности/резистентности или плохой переносимости предшествующей терапии (галоперидол, аминазин, трифтазин, клопиксол, галоперидол или другие атипичные антипсихотики такие, как азалептин (кломепин), рисперидон, оланзапин, часто в сложных комбинированных схемах). При этом выявлено, что схемы с низкими дозами и излишне медленной титрацией (без явных противопоказаний к альтернативной методике наращивания дозы) часто не способствовали преодолению резистентности и быстрой реализации клинических эффектов препарата. Возможно, на выбор недостаточно эффективной тактики в ряде случаев повлияло представление о необходимости медленного набора дозы в период переключения с одного антипсихотика на другой.

Средняя длительность терапии сероквелем составляет  $43,2 \pm 21,4$  дня, что составляло более половины всего периода пребывания больного в стационаре (среднее количество койко-дней в выборке  $77,4 \pm 39,7$ ). Распределение длительности лечения выявляет обычную больными острыми психозами эндогенного круга продолжительность лечения в стационаре с учетом высокой вероятности подбора дозы в первые недели и медленной редукции симптоматики (рис. 5). Вместе с тем оптимизация терапии этим препаратом – получение быстрого эффекта уже в первые дни, соответственно, будет способствовать раннему становлению ремиссии и позволит существенно сократить время пребывания в стационаре. Из числа больных (35,6%) длительно (до 9–12 недель) принимавших сероквелем не всем обнаруживающим частичный эффект повышались дозы до оптимальных. Сразу

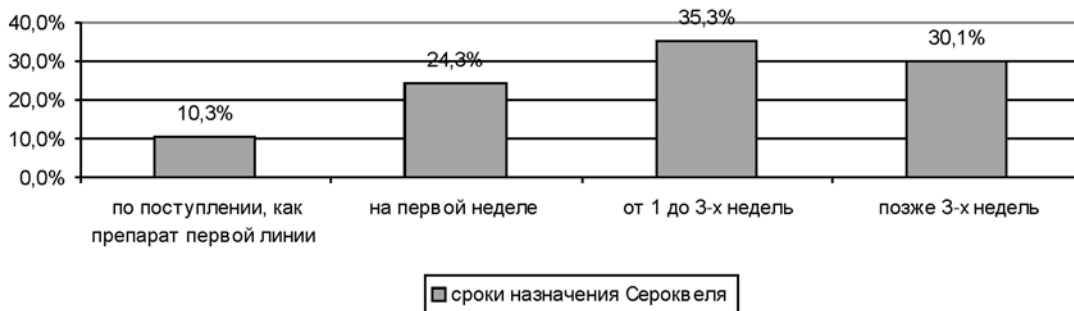


Рис. 4. Распределение назначений сероквеля по срокам начала терапии



Рис. 5. Длительность применения сероквеля для терапии острого психоза



следует отметить, что в больничной документации мало свидетельств плохой переносимости сероквеля, соответственно, ограничения в применении высоких-эффективных – доз были связаны с другими факторами.

**Диапазон доз сероквеля, используемых при лечении острых психозов в изученной выборке вне зависимости от нозологии (шизофрении, ШАР, БАР) варьирует – в пределах 300–1200 мг/сут.** В среднем по выборке максимальная терапевтическая доза сероквеля составляет  $600 \pm 240$  мг/сут, достигая значения сопоставляемого с данными в мировой практике (рис. 6). При этом однако одна треть больных в соответствии с экспертными оценками получила низкие дозы (до 400 мг/сут) (при начальной дозе 50 мг/сут и крайне медленной титрации), причем не всегда эти ограничения были связаны с побочными эффектами, соматической или органической патологией. Только 10,3% больных общей выборки получали высокие дозы сероквеля (800–1200 мг/сут). При этом, с учетом экспертной оценки, больных, лечившихся дозами выше средних, могло быть гораздо больше.

В качестве существенной характеристики терапии сероквелем рассматривается динамика титрации дозы (рис. 7). Только в 34,6% случаев повыше-

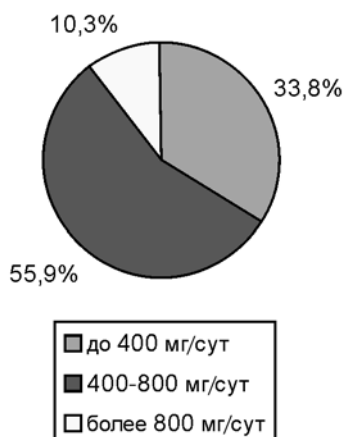


Рис. 6. Доли больных, получавших низкие, средние и высокие терапевтические дозы сероквеля в ходе лечения острого психоза

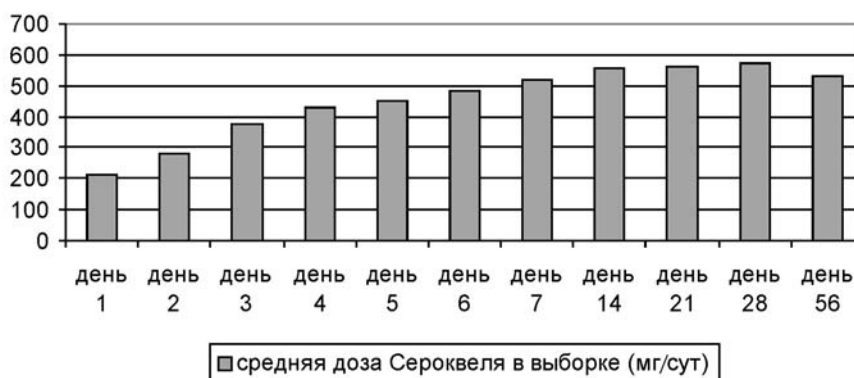


Рис. 7. Динамика титрации дозы сероквеля

ние дозы сероквеля до терапевтического уровня происходило в течение первой недели терапии, в 17,5% – на второй неделе, в 10,3% случаев – после 2 недель терапии. Кроме того, 37,6% больных получали лечение низкими дозами фактически без необходимой титрации (то есть лечение в проводимом исследовании в последующем продолжалось на начальной дозе 200–300 мг/сут).

Профиль распределения средней дозы на момент выписки составил  $444,7 \pm 122,6$  мг/сут, что в целом сопоставимо с мировыми данными. Вместе с тем в отличие от купирующей терапии для стабилизирующей терапии чаще использовались адекватные (достаточные) дозы – 500–800 (до 900) мг/сут. При этом наблюдаемое занижение доз в ряде случаев в момент выписки, соответственно экспертной оценки может быть нежелательно, особенно в группе частичных респондеров с остаточной психопатологической симптоматикой и другими признаками лабильности состояния (рис. 8).

В большинстве (96,3%) случаев сероквель назначался в составе комбинированной терапии в сочетании с другими препаратами разных групп (рис. 9), что в целом соответствует мировым стандартам. При этом отмечена высокая частота сочетанного применения с антипсихотиками в субтерапевтических дозах (галоперидола, хлорпротиксена, клозапин, оланзапин, рисперидон), которые в основном назначались до полного переключения на сероквель, но иногда и как дополнительные средства, используемые для купирования возбуждения и других проявлений психоза. Согласно экспертной оценке терапевтическая схема могла быть откорректирована без привлечения других антипсихотиков – путем оптимизации дозы и титрации сероквеля. Остальные комбинации (с антидепрессантами и норматимиками) достаточно адекватны с учетом большого числа аффективных, в том числе биполярных фаз.

Контент-анализ нежелательных явлений связан с трудностями установления однозначной связи с приемом сероквеля. Обнаружено 12 проявлений побочного эффекта (у 11 больных), возможно связанных с терапией сероквелем, среди них головокружение – 2, седация – 1, галакторрея – 2, повыше-

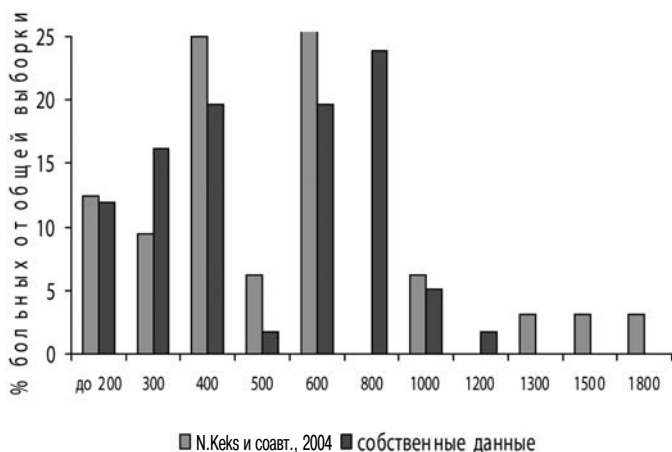


Рис. 8. Частота применения терапевтических доз сероквеля при выписке

ние билирубина – 1, дневная сонливость – 2, заторможенность – 2, ортостатическая гипотензия – 1, тремор – 1. В медицинской документации отмечена хорошая переносимость терапевтических доз и комплаентность в отношении соблюдения режима приема сероквеля. Ряд больных были выписаны с рекомендациями продолжать амбулаторный прием в дозе 600-900 мг/сут, что лишний раз свидетельствует о хорошей переносимости препарата и позитивном отношении к лечению. При этом не было обнаружено осложнений, требующих прекращения курса терапии кветиапином.

На основании анализа медицинской документации, включающей характеристики клинической картины заболеваний на момент начала и окончания терапии сероквелом, экспертами проведена ретроспективная оценка адекватности терапевтических схем с его применением и выделены группы для сравнительного анализа. По результатам выделено 3 терапевтические группы: 25,7% – группа «высокая эффективность» (35 случаев); 41,2% – группа «средняя эффективность» (56 случаев); 33,1% – подгруппа «низкая эффективность» (45 случаев). В группе с низкой эффективностью отмечалось либо отсутствие, либо минимальное улучшение состояния, не достигающее порогового значения. В этой группе в 35,5% случаев терапия сероквелом прекращалась вследствие низкой эффективности лечения.

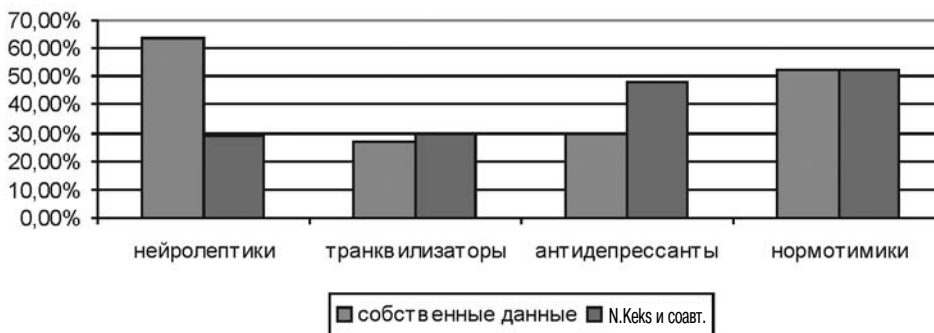


Рис. 9. Частота сочетания сероквеля с другими препаратами (собственные данные в сопоставлении с N.Keks и соавт., [44])

В группе со средней эффективностью терапии (в отличие от группы с высокой эффективностью) – лечение не приводит к полной редукции психопатологических расстройств и, соответственно, к формированию полной (синдромальной) ремиссии.

При анализе 3-х групп была отмечена связь степени эффективности терапии с адекватностью выбираемой терапевтической схемы (рис. 10)<sup>3</sup>.

Обнаружены значимые различия ( $p \leq 0,05$  критерий Манна-Уитни) в средних групповых дозах и в динамике титрации дозы между группой с высокой эффективностью и двумя другими группами. В группе с «высокой эффективностью» терапевтическая доза свыше 400 мг/сут достигается в среднем к 3-му дню терапии, а среднее суточное количество препарата – 600мг – к концу первой недели терапии. В остальных 2-х группах, где средняя доза к концу недели достигает 477,7 и 485,4 («средняя эффективность», «низкая эффективность» соответственно), а максимальная средняя дозировка, составляющая 536 и 529 мг/сут, достигается только к 28 дню терапии.

Помимо более низких средних доз в группах с недостаточным ответом на лечение (средней и низкой эффективности) терапевтический процесс характеризуется рядом особенностей (табл. 6).

В группе со «средней эффективностью» (симптоматическая, неполная ремиссия) в 26,8% случаев (15 набл.) констатирована заниженная терапевтическая доза. Одна треть больных – 30,4% (17 набл.) выписывались на поддерживающую терапию на заниженной дозе при явлениях частичной/нестабильной лекарственной ремиссии. В 12,5% (7 набл.) экспертами рекомендовано применение высоких (свыше 800 мг/сут) терапевтических доз. Значительная доля больных – 39,3% (22 набл.), согласно экспертной оценке, нуждались в более быстрой титрации терапевтической дозы.

В группе с «низкой эффективностью» лечения заниженная терапевтическая доза отмечается у

<sup>3</sup> К сожалению, ретроспективный формат исследования без возможности непосредственного обследования больного не позволит проанализировать влияние клинко-терапевтических закономерностей и обнаружить значимые различия, связанные с клиническими синдромами или типом течения заболевания, которые могли бы объяснить эффективность терапии сероквелом.

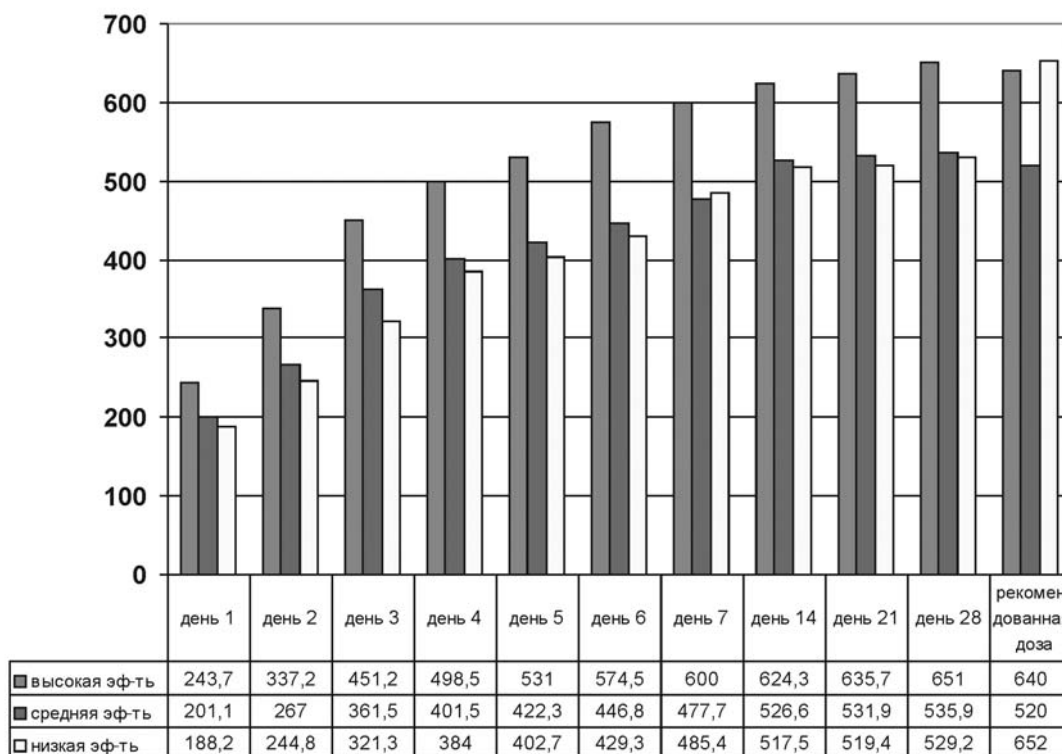


Рис. 10. Титрация дозы в 3-х терапевтических группах

#### Терапия в группах с умеренной и низкой эффективностью

Мнение эксперта	«Умеренная эффективность»	«Низкая эффективность»
Необходимость более высокой терапевтической дозы	26,8%	60,0%
Необходимость применения высоких (свыше 800 мг/сут) терапевтических доз	12,5%	26,7%
Необходимость более быстрой титрации терапевтической дозы	39,3%	46,7%
Необходимость рекомендации более высокой дозы при выписке	30,4%	37,8%

60,0% (27 набл.). При этом следует отметить, что реально применявшиеся дозы сероквеля в группе с «низкой эффективностью» были ниже тех, которые были рекомендованы по заключению комиссии при определении уровня терапевтических доз препарата (в среднем 652 мг/сут). Экспертами также констатирована необходимость применения высоких (свыше 800 мг/сут) доз в 26,7% (12 набл.). Отмечен медленный темп повышения дозы при лечении в 46,7% (21 больной). Поддерживающая терапия (из тех, кто остались на лечении сероквелем) проводи-

Таблица 6

лась заниженной дозой у 37,8% больных (17 набл.), что мало объяснимо с учетом неэффективности терапевтической схемы.

#### Обсуждение

С учетом экспертной оценки данных получены следующие результаты. У достаточно большого числа больных, на фоне лечения сероквелем был получен высокий – 25,7% и умеренный – 41,2 % результаты.

Данные в отношении методик терапии острых психозов эндогенного круга в группе с высокой эффективностью (25,7%) полностью совпадают с результатами международных исследований, свидетельствующих о необходимости применять высокие дозы при высоком темпе их наращивания в первые дни терапии.

В 66,2% (90 случаев) констатированы отдельные недочеты в схеме лечения (низкие дозы в начале терапии, медленная титрация, достижение недостаточной терапевтической дозы на 5–14 день терапии и пр.), которые могут влиять на показатели эффективности. Основной частотный диапазон (300–800 мг), по мнению экспертов, излишне широкий при курации острых психозов, так как предполагает использование заниженных доз. В данном случае следует учесть опыт прошлых клинико-терапевтических исследований, проведенных в России, когда при использовании диапазона терапевтических доз 500–1000 мг/сут был получен хороший эффект [6, 8, 20]. Значимость фактора медленной титрации дозы сероквеля, снижающего эффектив-

ТИТРАЦИЯ СЕРОКВЕЛЯ 1-5 ДНИ ТЕРАПИИ

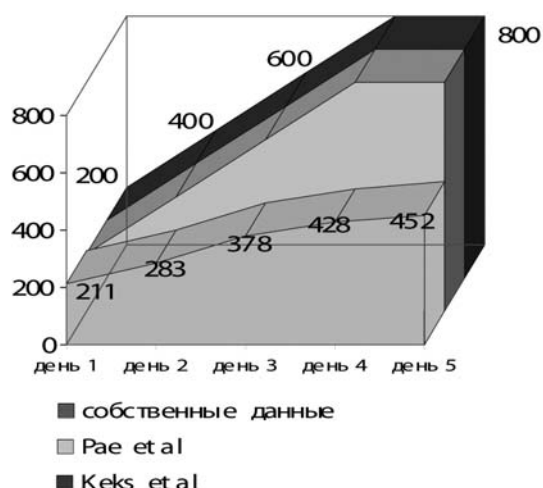


Рис. 11. Динамика титрации дозы в подгруппе больных острыми психозами

ность терапии, подчеркивается в многочисленных современных исследованиях [3, 29, 37, 41, 46, 48,

49, 61, 67, 68, 72]. В отмеченных работах констатируется более быстрый и значительный терапевтический эффект при повышении дозы до 800 мг/сут в течение 4–5 дней с начала лечения. В настоящем исследовании обнаружено, что на 5-й день терапии в среднем достигалась доза 452 мг/сут, что, как уже отмечалось, является недостаточным для лечения острых психозов в рамках шизофрении.

**Выводы.** Проведенное методом контент-анализа ретроспективное исследование практики применения сероquel при лечении острых психозов в рамках шизофрении, ШАР, БАР позволило выявить ряд закономерностей использования препарата в клинической практике, подтверждающих эффективность использования методик с быстрым наращиванием дозы и применением более высоких (свыше 800 мг/сут) терапевтических доз. Обнаружено, что медленная титрация, даже в случаях выхода на достаточную дозу сероquel, не позволяет добиться достаточного эффекта при лечении острых состояний, что согласуется с данными литературы. На основании полученных результатов могут быть сформулированы рекомендации по повышению эффективности терапии сероquelем.

## Литература

- Горобец Л.Н. Нейроэндокринные побочные эффекты антипсихотических препаратов: итоги и перспективы // Психофармакол. биол. наркол. 2008. № 8. С. 2322–2331.
- Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007. 312 с.
- Гурович И.Я., Любов Е.Б. Сероquel в ряду других антипсихотиков при лечении больных шизофренией // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16, № 12. С. 1705–1710.
- 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. Т. 14, № 3. С. 69–72.
- Жаркова Н.Б. Применение атипичного антипсихотического препарата сероquel (кветиапин) в психиатрической практике / Под ред. А.С.Тиганова. М.: Просветитель, 2002. 16 с.
- Ильина Н.А. Терапия шизофрении и шизоаффективных расстройств: опыт применения кветиапина (сероquel) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. № 7. С. 1.
- Калинин В.В. Сероquel – атипичный нейролептик: особенности психотропного эффекта и показания // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. № 3. С. 5.
- Кинкулькина М.А. Атипичный антипсихотик кветиапин при лечении острых психотических состояний у больных эндогенными заболеваниями – сравнительное исследование // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. № 5. С. 232–235.
- Мазо Г.Э. Влияние терапии сероquelем на депрессивную симптоматику в структуре шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. № 5. С. 6.
- Мазо Г.Э. Депрессивная симптоматика в структуре шизофрении: вопросы терапевтического подхода // Материалы Российской конференции «Аффективные и шизоаффективные расстройства». М., 2003. С. 147–148.
- Максимов В.И. Кветиапин и его место в лечении различных заболеваний среди атипичных антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. М., 2009. № 2. С. 24–30.
- Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002. С. 47–81.
- Мосолов С.Н., Калинин В.В., Сулимов Г.Ю., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений параноидной шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона и кветиапина) // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т. 11, № 2. С. 59–65.
- Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Еремин А.В. и соавт. Анализ влияния кветиапина, колозапина, оланзапина, рисперидона и галоперидола на депрессивную симптоматику по 5-факторной модели шизофрении // Материалы Российской конференции «Аффективные и шизоаффективные расстройства». М., 2003. С. 150–151.
- Мосолов С.Н., Александровский Ю.А., Вовин Р.Я. Новый атипичный антипсихотик сероquel // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. № 6.
- Психиатрическая помощь больным шизофренией: Клиническое руководство / Под ред. В.Н.Краснова, И.Я.Гуровича, С.Н.Мосолова и соавт. М.: ИД Медпрактика-М, 2007. 260 с.
- Ратманова А. Клинические исследования. О «золотом стандарте» и проблеме «доказательного нигилизма» // Medicine Rev. 2009. № 3. С. 64–69.
- Реестр лекарственных средств. М., 2008.
- Стандарты оказания помощи больным шизофренией / Под ред. В.Н.Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н.Мосолова, А.Б.Шмуклера. М., 2006.
- Смулевич А.Б., Зеленина Е.В. Терапия маниакальных и маниакально-бредовых состояний (клинические эффекты сероquel) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. Т. 7. № 1.
- Смулевич А.Б., Андрущенко А.В., Бескова Д.А. Проблема ремиссий при шизофрении: клинко-эпидемиологическое исследование // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2007. № 5. С. 4–15.
- Чуркин А.А., Творогова Н.А. Основные показатели распространенности психических расстройств в Российской Федерации в 2006 г.: Аналитический обзор. М., 2008.
- Шмуклер А.Б. Применение кветиапина у больных с впервые возникшими психотическими состояниями // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. Т. 16, Вып. 3. С. 109–113.
- APA: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder // Am. J. Psychiatry. 1994. Vol. 151, N 12, Suppl. P. 1–36.
- Allen M.H., Currier G.W., Hughes D.H. et al. The expert consensus guideline series: treatment of behavioral emergencies // Postgrad. Med. 2001. P. 1–88.
- Andreasen N.C., Olsen S. Negative vs positive schizophrenia: definition and validation // Arch. Gen. Psychiatry. 1982. Vol. 39. P. 789–794.
- Arango C., Bobes J. Managing acute exacerbations of schizophrenia: focus on quetiapine // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. P. 619–626.
- 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. Vol. 42. P. 233–246.
- Bagnall A.-M., Jones L., Ginnelly L. et al. A systematic review of

- atypical antipsychotic drugs in schizophrenia // *Health Technol. Assess.* 2003. Vol. 7, N 13. P. 1–193.
30. 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. Vol. 63. P. 1048–1049.
31. Bobes J., Rejas J., Garcia-Garcia M. et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study // *Schizophr. Res.* 2003. Vol. 62, N 1–2. P. 77–88.
32. Bowden C.L., Grunze H., Mullen J. et al. 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. Vol. 66, N 1. P. 111–121.
33. Brecher M., Huizar K. Quetiapine vs. placebo for acute mania associated with bipolar disorder (STAMP 1) // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003. Vol. 13, Suppl. 4. P. 338.
34. Buckley P.F. Maintenance treatment for schizophrenia with quetiapine // *Hum. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 19, N 2. P. 121–124.
35. 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. Vol. 162. P. 1351–1360.
36. 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.
37. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. Vol. 60. P. 553–564.
38. Dossenbach M., Erol A., Kessaci M. et al. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol // *J. Clin. Psychiatry.* 2004. Vol. 65. P. 312–321.
39. Fountoulakis K.N., Vieta E., Siamouli M. et al. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder // *Ann. Gen. Psychiatry.* 2007. Vol. 6. P. 27.
40. Ganesan S., Levy M., Bilsker D., Khanbhai I. Effectiveness of quetiapine for the management of aggressive psychosis in the emergency psychiatric setting: a naturalistic uncontrolled trial // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2005. Vol. 9. P. 199–203.
41. Geddes J., Freemantle N., Harrison P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // *BMJ.* 2000. Vol. 321. P. 1371–1376.
42. Kasper S. et al. // *Eur Neuropsychopharmacology.* 2001. Vol. 11, Suppl. 4. P. S405–S413.
43. Kasper S. Quetiapine is effective against anxiety depressive symptoms in long-term treatment of patients with schizophrenia // *Depress. Anxiety.* 2004. Vol. 20. P. 44–47.
44. Keks N., Tonso M., Tabone K. et al. Clinical experience with atypical antipsychotics in an acute inpatient unit: focus on quetiapine // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2006. Vol. 10, N 2. P. 138–141.
45. King D.J., Link C.G.G., Kowalck B. A comparison of bd and td dose regimens of quetiapine (Seroquel) in the treatment of schizophrenia // *Psychopharmacol.* 1998. Vol. 137. P. 139–146.
46. Kopala L.C., Bryden K.E., Gardner D.M. First episode psychosis: early intervention strategies with second-generation antipsychotic medication // *Int. J. Pract.* 2004. Vol. 57, N 6. P. 513–518.
47. Kopala L.C., Good K.P., Milliken H. et al. Treatment of a first episode of psychotic illness with quetiapine: an analysis of 2 year outcomes // *Schizophr. Res.* 2006. Vol. 81, N 1. P. 29–39.
48. Leucht S., Barnes T.R., Kissling W. et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: A systematic review and exploratory meta-analysis of randomized controlled studies // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160. P. 1209–1222.
49. Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2003. Vol. 361, N 9369. P. 1581–1589.
50. McIntyre R.S., Brecher M., Paulsson B. et al. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania – a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15, N 5. P. 573–585.
51. Mullen J., Jibson M.D., 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. Vol. 23. P. 1839–1854.
52. Nagy J. Effectiveness of quetiapine up to 1600 mg/day: short-term results with 14-month follow-up // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003. Vol. 13, Suppl. 4. P. S340.
53. Oral T., Ozerdem A., Vahip S. et al. Rapid titration of quetiapine in acute manic patients: a case series // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15. P. S488.
54. Pae C.-U., Kim T.-S., Kim J.-J. et al. Rapid versus conventional initiation of quetiapine in acute schizophrenia. Poster presented at The Catholic University of Korea. Seoul, Korea, 2006.
55. Pae C.U., Nassir G.S., Kim T.S. et al. Rapid titration versus conventional titration of quetiapine in the treatment of bipolar mania: a preliminary trial // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 20. P. 327–330.
56. Pajonk F.G., Schwertner A., Seelig M. Rapid dose titration of quetiapine for the treatment of acute schizophrenia and acute mania: a case series // *J. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 20. P. 119.
57. Paulsson B., McIntyre R., Brecher M. et al. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania: a 12-week, double blind, randomized, parallel group, placebo controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005.
58. Peuskens S., Kasper C., Arango P.L. et al. Management of acutely ill patients in the hospital setting: focus on quetiapine // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2007. Vol. 11, N 1. P. 61–72.
59. Pollack P.T., Zbuk K. Quetiapine fumarate overdose: clinical and pharmacokinetic lessons from extreme conditions // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 68, N 1. P. 92–97.
60. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. 2nd ed. American Psychiatric Association, 2004.
61. Reznik I., BenTov R., Sirota P. Treatment of a patient suffering from resistant schizophrenia with apparent negative and positive symptoms with “Seroquel” // *Hareftiah.* 1996. Vol. 5, N 15. P. 675–677
62. Sacchetti E., Valsecchi P., Regini C. et al. Comparison of quetiapine, olanzapine and risperidone in schizophrenia. Poster P.2.122 presented at the 17th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 2004.
63. 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, 1999.
64. Smith M.A., McCoy R.N., Hamer J. et al. Optimal titration for quetiapine: a pilot study. Poster NR568 presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco, USA, 2003.
65. Stanniland C., Taylor D. Tolerability of atypical antipsychotics // *Drug Safety.* 2000. Vol. 22, N 3. P. 195–214.
66. Tandon R. Improvement without impairment: a review of clinical data for quetiapine in the treatment of schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003. Vol. 23, Suppl. 1. P. 15–20.
67. Tandon R., Jibson M.D. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Psychoneuroendocrinol.* 2003. Vol. 28, Suppl. 1. P. 9–26.
68. Tauscher-Wisniewski S., Kapur S., Tauscher J. et al. Quetiapine: an effective antipsychotic in first episode schizophrenia despite only transiently high dopamine receptor blockade // *J. Clin. Psychiatry.* 2002. Vol. 63, N 11. P. 992–997.
69. Velligan D.I., Miller A.L. Cognitive dysfunction in schizophrenia and its importance for the clinical outcome: the place of atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry.* 1999. Vol. 60, Suppl. 23. P. 25–28.
70. 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. Vol. 24, N 6. P. 599–606.
71. Vieta E., Mullen J., Brecher M. et al. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005. Vol. 21, N 6. P. 923–934.
72. Zhong K.X., Sweitzer D.E., Hamer R.M., Lieberman J.A. Comparison of quetiapine and risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, flexible-dose, eight-week study // *J. Clin. Psychiatry.* 2006. Vol. 67, N 7. P. 1093–1103.

## **ПРАКТИКА СТАЦИОНАРНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ПСИХОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ КВЕТИАПИНОМ (СЕРОКВЕЛЕМ) ПО ИТОГАМ ПРОГРАММЫ «НАСЛЕДИЕ» (ретроспективное натуралистическое исследование)**

**А. Б. Смулевич, В. Н. Козырев, А. В. Андрющенко, Е. В. Зеленина, Д. А. Бескова, Д. В. Романов**

Проведенное методом контент-анализа ретроспективное исследование практики применения сероквеля при лечении острых психозов

в рамках шизофрении, шизоаффективного расстройства и биполярно-аффективного расстройства позволило выявить ряд закономерностей

стей использования препарата в клинической практике, подтверждающих эффективность использования методик с быстрым наращиванием дозы и применением более высоких (свыше 800 мг/сут) терапевтических доз. Обнаружено, что медленная титрация, даже в случаях выхода на достаточную дозу сероквеля, не позволяет добиться достаточного эффекта при лечении острых состояний, что согласо-

уется с данными литературы. На основании полученных результатов могут быть сформулированы рекомендации по повышению эффективности терапии сероквелем.

**Ключевые слова:** психотическое состояние, шизоаффективное расстройство, биполярное аффективное расстройство, психофармакотерапия, кветиапин.

## IN-PATIENT TREATMENT OF ACUTE PSYCHOTIC CONDITIONS WITH QUETIAPINE (SEROQUEL): RESULTS OF THE "HERITAGE" PROGRAM (RETROSPECTIVE NATURALISTIC INVESTIGATION)

A. B. Smoulevich, V. N. Kozyrev, A. V. Andryuschenko, E. V. Zelenina, D. A. Beskova, D. V. Romanov

This retrospective investigation concerning the use of Seroquel for the treatment of acute psychoses in schizophrenia, schizoaffective disorders and bipolar affective disorders was performed by means of the content analysis. The study helped to establish the regularities of using this medication in clinical practice and confirmed the efficacy of rapid dose increase and use of a higher therapeutic dose (more than 800 mg per day). It showed that slow dose titration, even if the dose should have been suffi-

ent, did not provide the necessary effect in the treatment of acute conditions, and literary data supported this result. These findings could be used for development of practical recommendations on effective treatment with Seroquel.

**Key words:** psychotic condition, schizoaffective disorder, bipolar affective disorder, psychopharmacology, quetiapine.

---

**Смулевич Анатолий Болеславович** – академик РАМН, профессор, заведующий отделом по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, ГУ Научный центр психического здоровья РАМН; тел.: 8 (499) 617-7074

**Козырев Владимир Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, главный психиатр Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ПКБ №1 им. Н.А.Алексеева; тел.: 8 (499) 952-8790

**Андрющенко Алиса Владимировна** – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинко-эпидемиологических проблем психосоматических расстройств, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова РАМН; e-mail: alissia.va@gmail.com

**Зеленина Елена Васильевна** – кандидат медицинских наук, врач-психиатр, Центр изучения и контроля психофармако-редств, Московская психиатрическая клиническая больница им. Н.А.Алексеева; тел.: 8 (499) 952-8790

**Бескова Дарья Александровна** – кандидат психологических наук, старший научный сотрудник, ГУ Научный центр психического здоровья РАМН; e-mail: beskova\_darya@rambler.ru

**Романов Дмитрий Владимирович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинко-эпидемиологических проблем психосоматических расстройств, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова РАМН; e-mail: newt777@mail.ru