В психиатрии, как и в любой другой медицинской дисциплине, на протяжении многих десятилетийосновополагающим является принцип "The right drug for the right patient", что означает необходимость правильного выбора конкретногопрепарата для конкретного больного. Вместе с тем сам по себе данный принцип носит скорее декларативный характер, поскольку проблема индивидуальногоадекватного выбора психотропного препарата для психически больного до конца не решена. Эту задачу особенно трудно решить, если стремиться лечить психическибольных 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 вреальных условиях метод "проб и ошибок" и полипрагмазия продолжают оставаться основными. Это может косвенно говорить о том, что врачи-психиатры несовсем 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 применяетсядля 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 показанийдля назначения.

**Строение и нейрорецепторные взаимодействия**Сероквель (кветиапин) в химическом отношении являетсяпроизводным дибензотиазепина и по строению подобен клозапину. В фармакологическом плане препарат отличается мультирецепторным взаимодействием срядом нейрорецепторов, что, вероятно, и обусловливает разносторонние проявления его клинического эффекта. В самом общем виде сила нейрорецепторноговзаимодействия 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 М1препарат практически не связывается.
Сероквель является атипичным нейролептиком, поскольку тропизмк серотонинергическим рецепторам типа 5-НТ2А у него преобладает над сродством к дофаминергическим рецепторам D2, что якобы являетсяпрерогативой именно новых нейролептиков. Относительно высокий тропизм к a1- и a2-адренергическим рецепторам может предсказывать седативныйэффект кветиапина за счет устранения возбуждения и тревожного аффекта. Относительно слабое сродство с D2-дофаминергическими рецепторамипозволяет предсказать слабые экстрапирамидные побочные эффекты и отсутствие гиперпролактинемии. В то же время средневыраженный тропизм ксеротонинергическим рецепторам, особенно типа 5-НТ2А, позволяет рассчитывать и на снижение явлений гипофронтальности, т.е. на антинегативныйэффект препарата.
С другой стороны, блокада H1-гистаминовых рецепторов указывает на неспецифический седативный эффект сероквеля, тогда какотсутствие 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 профилясвязывания кветиапина, следует, что препарат может применяться для терапии острых психотических состояний (за счет выраженного неспецифическогоседативного компонента), при наличии так называемой вторичной негативной симптоматики (за счет влияния на 5-НТ2А-рецепторы) и при непереносимостиклассических нейролептических препаратов ( высокая выраженность экстрапирамидной симптоматики и гиперпролактинемия), а также у лиц пожилого истарческого возраста.
Существует достаточно зарубежных публикаций, в которых эффективность и переносимость кветиапина подтверждена результатамимногочисленных клинических исследований. На русском языке были опубликованы как результаты первого отечественного клинического испытания препарата (С.Н.Мосолови 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, выполненныхво всем мире и отраженных в обзорах, показывает, что общая его эффективность, равно как и спектр психотропной активности, изучались на выборках острых иподострых 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. Обычноприменялись более высокие дозы. При этих условиях можно было рассчитывать на наступление антипсихотического эффекта. Существенно, что пороговый критерийэффективности в большинстве этих исследований составлял не менее 30% редукции суммарной симптоматики по шкале PANSS (Fleischhacker и соавт., 1996), либо даже50% 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). Сероквельпродемонстрировал 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 насопоставимость и равный эффект препаратов по устранению продуктивной психотической симптоматики, в том числе психомоторного возбуждения иагрессивных действий.

**Сероквель и анализ его влияния на различную симптоматику**Изучение собственно антиагрессивного действия кветиапинабыло проведено Hellewell и соавт. (1999) на основе данных исследования Arvanitis и Miller (1997). При этом была показана достаточно высокаяэффективность препарата, особенно в суточной дозе 600 мг при оценке его влияния на кластер симптоматики враждебности, напряжения, тревоги и возбуждения пошкале BPRS. Сероквель не отличался от галоперидола в дозе 12 мг в сутки. Тем не менее, различия между препаратами выявились, когда для каждой изтерапевтических групп были проанализированы связи между собственно симптоматикой враждебности и группой продуктивных признаков (дезорганизованноемышление, галлюцинаторная симптоматика, подозрительность и необычное содержание мышления). При этом оказалось, что если под влиянием галоперидола происходиласочетанная редукция собственно агрессивности и продуктивной симптоматики, то это не было характерным для кветиапина. Иными словами, редукция враждебности иагрессивности при применении сероквеля не зависит от редукции продуктивной симптоматики, тогда как в случае лечения галоперидолом собственноантиагрессивный, антибредовой и антигаллюцинаторный эффекты связаны между собой. На наш взгляд, данная интересная закономерность лишний раз подчеркиваетсвоеобразие спектра психотропной активности сероквеля, который сводится к избирательному антиагрессивному эффекту, что может объясняться преимущественнотропизмом 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 80пациентов с болезнью Альцгеймера. Существенно, что по мере применения препарата на протяжении 13 мес удавалось добиться упомянутого эффекта и он в наибольшейстепени 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 несколькихисследованиях. Так, в упомянутых исследованиях Arvanitis и Miller (1997) и Small и соавт. (1997) сероквель в отличие от плацебо приводил к статистическизначимому снижению названой симптоматики. В исследовании Purdon и соавт. (2001), которое продолжалось 6 мес, кветиапин в отличие от галоперидола вызывалстатистически значимое снижение аффективной симптоматики, что позволяет рассматривать его как препарат выбора при лечении больных шизофренией сдепрессивной симптоматикой.
Наряду с этим установлена эффективность кветиапина и в планеустранения симптоматики тревоги. Так, в исследовании Cutler (2001) проведен метанализ по изучению влияния препарата на симптоматику тревоги при рецидивахили обострениях психоза при шизофрении. О тревожной симптоматике судили на основании выраженности признака тревоги и фактора 1 шкалы BPRS (депрессивноенастроение, идеи вины, соматическая озабоченность и тревога). Сероквель превосходил как плацебо (0,59 Vs 0,29; p=0,0002), так и галоперидол (0,48 Vs0,34, p=0,0035) в широком диапазоне доз. Таким образом, благотворное влияние препарата на депрессивное и тревожное настроение в структуре острых психозов убольных шизофренией можно считать доказанным, что также можно связать с блокирующим действием на a1- и a2-норадренергические, атакже 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 вкомбинации с нормотимиками – 6 больных. Положительные результаты (очень хороший эффект и хороший эффект) отмечены у 5 человек. Данное исследование выполнено намалочисленной выборке больных, и при этом кветиапин у большинства из них применяли в комбинации с другими препаратами. Публикации по антиманиакальномуэффекту кветиапина тем не менее продолжают появляться, хотя в них приводятся отдельные клинические описания, а не результаты верифицированных с помощьюстатистической обработки исследований.
Так, Alson (2001) приводит клиническое описание наступленияремиссии у молодого больного 17 лет, страдающего биполярным аффективным расстройством 1-го типа. Существенно, что состояние больного характеризовалось картинойгневливой мании с агрессивностью, насилием, вспышками гнева, т.е. имело явно дисфорическую и брутальную окраску. Больной ранее безуспешно лечился различныминормотимиками, 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 терапиикветиапином у больных шизофренией, шизоаффективным психозом и биполярным расстройством. Дизайн данной работы не лишен явных недостатков. Сероквель визолированном виде получало лишь 29 (20%) больных, тогда как остальные 116 (80%) человек помимо сероквеля принимали другие различные нейролептики, в томчисле 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 ибольшей длительности заболевания (не важно какого именно) имеют отрицательное прогностическое значение для наступления эффекта, что звучит также не менеебанально. Очевидно, что данная работа выявила не столько предикторы эффективности терапии безотносительно типа используемого препарата, сколькоуказала на общие закономерности течения эндогенных психозов. Понятно, что диагноз большого депрессивного эпизода требует в первую очередь назначенияантидепрессантов, 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 егоназначения, а именно: острые и подострые состояния с большим удельным весом аффективной симптоматики, агрессией и высокой представленностью переживанийострого чувственного и образного бреда у больных шизофренией и шизоаффективными психозами, а также при биполярном расстройстве. Данные расстройствахарактеризуются гармоничным единством собственно аффективной и чувственно-образной бредовой симптоматики. Поэтому наличие острой бредовойсимптоматики чувственного характера должно косвенно указывать и на собственно аффективные переживания в структуре психоза. Это позволяет рассчитывать наположительный эффект препарата при лечении подобных состояний. Вместе с тем это характерно для большинства нейролептических препаратов, как, впрочем, инефармакогенных методов лечения больных шизофренией.
Вопрос о влиянии препарата на бредовую симптоматикуперсекуторного круга, включающую идеи преследования, воздействия, а также явления психического автоматизма, галлюцинаторные и псевдогаллюцинаторныефеномены, пока не получил однозначного решения. В этой связи уместны ссылки на различные исследования, в которых указывается, что препарат по своей антипсихотическойэффективности 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 времяследует иметь в виду, что в большинстве исследований не приводятся данные по влиянию препаратов на отдельные подгруппы симптомов, а указаны лишь обобщенныеданные 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 приприменении кветиапина не вызывает сомнений. В то же время следует помнить, что основные выводы об этом в большинстве исследований были получены, какуказывалось, на больных с острой и подострой симптоматикой при разных типах течения шизофрении. Из этого можно предположить, что в большинстве случаев речьшла о так называемой вторичной негативной симптоматике, обусловленной либо продуктивными симптомами, либо аффективными включениями, либо даже побочнымиэкстрапирамидными эффектами классических нейролептиков.
Вопрос о разграничении первичной и вторичной негативнойсимптоматики при шизофрении до сих пор окончательно не решен. Вместе с тем ответ на него имеет принципиальное значение, поскольку классическиенейролептики, 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 предполагатьналичие именно вторичной симптоматики. С другой стороны, если атипичный нейролептик превосходит традиционный по влиянию на негативную симптоматику, тоона, вероятно, первичная. Все сказанное применимо и к кветиапину.
При изучении оптимального уровня дозы кветиапина для снижениянегативной симптоматики в исследовании Arvanitis и Miller (1997) показано, что она (суммарная оценка по шкале SANS) снижалась в большей мере под влияниемсуточной дозы препарата в 300 мг. При этом различия достигали статистического уровня значимости при сравнении с плацебо, под влиянием которого происходило некотороеусиление 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 высокиедозы 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 посравнению 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 былапреимущественно вторичной.
С другой стороны, в работе Small и соавт. (1997), в которой онегативной 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 значимыхразличий 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 могутбыть 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 симптоматикукветиапин существенно превосходил галоперидол, что позволяет ее расценить как первичную.

**Применение при терапевтической резистентности**Интересные данные в отношении влияния кветиапина нанегативную симптоматику при сравнении с галоперидолом были получены в работе Emsley и соавт. (2000), в которой изучали действие препаратов у больных счастичным эффектом предшествующей терапии флуфеназином, т.е. с резистентностью к классическим нейролептикам. Авторы показали, что как сероквель, так игалоперидол приводят к сходному эффекту у изученной категории больных. При этом имелся тренд к преобладанию эффективности кветиапина (600 мг в сутки) надгалоперидолом (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 ипродуктивную 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 былодостигнуто улучшение состояния – оценка по шкале CGI при этом должна бытьне более 3 баллов (Emsley и соавт., 2000). При этом оказалось, что для кветиапинабыла характерна тенденция к более сильному снижению выраженности ряда признаков по сравнению с галоперидолом. В особености это касалось показателей нарушениямышления (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 былихарактерны 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 величиныдоли респондеров среди этой выборки резистентных больных, которые составили 52,2 и 38% соответственно (p=0,043). Можно считать, что с целью преодолениятерапевтической резистентности кветиапин более предпочтителен, чем галоперидол, что, несомненно, расширяет круг показаний для его применения. Понятно, чтоблаготворное воздействие на негативную симптоматику кветиапина сопровождается и преодолением терапевтической резистентности. Вероятно, что механизмы негативнойсимптоматики 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 непрерывногоисполнения – Continuous performance test (Sax и соавт., 1998), а также исполнительных функций и функции речи (Fleming и соавт., 1997; Velligan исоавт., 1999). В последней из работ кветиапин превосходил галоперидол. Это не зависело от влияния препарата на психопатологическую симптоматику и отвыраженности побочных эффектов. Сероквель оказывает глубинное влияние на протекание нейрокогнитивных процессов у больных шизофренией, что имеет значениев плане долгосрочной реабилитации и реадаптации, т.е. для повышения их качества жизни.

**Сероквель в сравнении с другими атипичными нейролептиками**Наиболее интересным представляется вопрос о сравненииэффективности кветиапина с другими новыми нейролептиками. На сегодняшний день имеются лишь единичные публикации по сравнительному изучению препарата с другиматипичным нейролептиком рисперидоном, которое получило название QUEST (Reinstein и соавт., 1999; Mintzer и соавт., 2001; Tandon и соавт., 2001). Невдаваясь 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 вцелом равную эффективность препаратов при меньшей частоте возникновения экстрапирамидных побочных эффектов на кветиапине, что снижало потребность вприеме корректоров холинолитического ряда. Наряду с этим было установлено, что под влиянием кветиапина происходило достоверно более выраженное снижениедепрессивной симптоматики у больных шизофренией, чем под влиянием рисперидона. Это избавляло от дополнительного назначения антидепрессантов при лечениикветиапином. 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 внебольничныхусловиях. 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, чтопрепарат обладает особым спектром психотропного действия, который сводится к бимодальному действию. Сероквель подобно классическим седативным нейролептикамможет оказывать седативное, антиагрессивное воздействие на больных, что позволяет его использовать для лечения острых и подострых состояний с явлениямиострого чувственного бреда, инсценировкой, большим удельным весом аффективной симптоматики в виде тревоги, депрессии, растерянности и даже мании. С другойстороны, эффект препарата, направленный на редукцию персекуторных переживаний, разнообразных психических автоматизмов, галлюцинаций и псевдогаллюцинаций вспектре его действия играет меньшую роль. Сероквель обладает несомненным антинегативным эффектом и практически не вызывает побочных эффектов в видеэкстрапирамидного синдрома и гиперпролактинемии. Это позволяет использовать его в качестве поддерживающей противорецидивной терапии у больных шизофренией.