

# Сравнительное изучение эффективности нового атипичного нейролептика сероквеля (кветиапина фумарата) при лечении больных алкогольной зависимостью

ГОФМАН А.Г.

д.м.н., профессор, руководитель отделения психических расстройств, осложненных патологическими формами зависимости, Московского НИИ психиатрии МЗ РФ

КРЫЛОВ Е.Н.

к.м.н., вед.н.с. отделения психических расстройств, осложненных патологическими формами зависимости, Московского НИИ психиатрии МЗ РФ

ВАРФОЛОМЕЕВА Ю.Е.

к.м.н., н.с. отделения психических расстройств, осложненных патологическими формами зависимости, Московского НИИ психиатрии МЗ РФ

КОЛОДНЫЙ В.М.

к.м.н., заведующий отделением психических расстройств, осложненных патологическими формами зависимости, Московского НИИ психиатрии МЗ РФ

ШЕВЕЛЕВА О.С.

к.м.н., врач психиатр отделения психических расстройств, осложненных патологическими формами зависимости, Московского НИИ психиатрии МЗ РФ

*Целью исследования явилось определение спектра терапевтической активности препарата “сероквель” (кветиапина фумарат) в качестве средства купирования алкогольного абстинентного синдрома (ААС). В сравнительное контролируемое исследование включались больные алкогольной зависимостью 2-й стадии, разделенные на 3 группы. В контрольную группу (41 чел.) вошли больные, получавшие стандартную дезинтоксикационную и общеукрепляющую терапию. Больным двух других групп на фоне дезинтоксикационной и общеукрепляющей терапии назначались галоперидол в дозе 3 мг в сутки (группа сравнения — 12 чел.) или сероквель в дозах 100–200 мг в сутки (основная группа — 30 чел.). Исследование показало преимущества сероквеля по сравнению с галоперидолом в качестве средства купирования нарушений сна (пресомнических и интрасомнических расстройств), а также соматовегетативных и неврологических проявлений острого периода ААС. В антикревлинговой активности сероквель уступал галоперидолу. У 43% больных, получавших сероквель, отмечалась дневная сонливость, которая может быть расценена скорее как желательное, чем побочное проявление. Атипичный нейролептик сероквель может быть рекомендован в среднетерапевтических дозах (150–200 мг в сутки) в качестве средства купирования ААС.*

В клинике наркологии «атипичные» нейролептики (антипсихотики) стали применяться относительно недавно. Ранее использовавшиеся «типичные» нейролептики (аминазин, галоперидол и др.) нашли ограниченное применение в качестве средств купирования тревожных, аффективных и препсихотических расстройств в структуре ААС. Это было связано с их токсичностью (прежде всего, кардиотоксичностью) и выраженными нейролептическими эффектами. Среди существенных преимуществ «атипичных» антипсихотиков следует отметить их малую токсичность, практически отсутствие нейролептических и других побочных эффектов, а также возможность их использования с первых дней существования ААС.

Атипичный нейролептик сероквель был разработан в Великобритании, первые публикации появились в 1993–96 гг. [13, 14]. В России в психиатрической практике препарат начал применяться с 2003 г., после завершения в 1998 г. открытого мультицентрового исследования [10, 11].

Сероквель является производным дибензотиазепина. Механизм его действия в основном связан с взаимодействием с 5-HT<sub>2</sub>-серотонинергическими рецепторами и в меньшей степени с D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub>-дофаминергическими рецепторами. Период полувыведения препарата составляет приблизительно 7 ч, что оставляет возможность выбора приема препарата 1 или 2 раза в день [10]. Активность сероквеля была подтверждена в сравнительных исследованиях с галоперидолом и хлорпромазином. Сероквель оказался равноэффективен с галоперидолом при купировании психотической симптоматики, однако, он улучшает

когнитивную функцию, тогда как галоперидол ее угнетает [1, 6, 15], уменьшает тяжесть депрессивных расстройств, а галоперидол какого-либо влияния не оказывает [5, 9, 10]. Положительные результаты отмечены при купировании сероквелем агитированной депрессии, состояния возбуждения и агрессии [6].

Выявленные анксиолитические, седативные и транквилизирующие эффекты препарата, известный опыт [4, 8, 12] использования других атипичных нейролептиков (рисполепт), а также отмеченные во всех публикациях данные об отсутствии существенных побочных эффектов даже при длительном его применении дали основание для проведения настоящего исследования по установлению эффективности сероквеля при лечении больных алкогольной зависимостью.

Каких-либо зарубежных и отечественных публикаций или данных из Интернета по применению сероквеля в наркологической клинике авторам настоящей статьи обнаружить не удалось.

Целью исследования стало определение спектра терапевтической активности препарата “сероквель” в качестве средства купирования ААС и постабстинентных расстройств.

## Материал и методы исследования

В сравнительное контролируемое клиническое исследование были включены 83 больных алкогольной зависимостью 2-й стадии, которые поступали в клинику после продолжительного периода ежедневного злоупотребления алкоголем с выраженными психоневрологическими и со-

матовегетативными проявлениями ААС. Последнее употребление алкоголя происходило накануне поступления больных в стационар. В исследование не включались больные 3-й стадией алкоголизма с сопутствующими соматическими и неврологическими заболеваниями в стадии обострения, а также больные психическими заболеваниями. Первое обследование проводилось до назначения терапии, затем больные обследовались ежедневно в течение всего периода существования ААС.

Всем больным назначалась стандартная дезинтоксикационная и общеукрепляющая терапия (40%-ный раствор глюкозы внутривенно, 30%-ный раствор тиосульфата натрия внутривенно, витамины В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> внутримышечно), а на ее фоне давался галоперидол или сероквель. Больные из группы сравнения (12 чел.) принимали галоперидол в дозе 3 мг в сутки. 30 больных основной группы получали сероквель в дозах 100–200 мг в сутки (средние дозы сероквеля составили  $148,3 \pm 9,66$  мг в сутки). Больным контрольной группы (41 чел.) назначались только дезинтоксикационные и общеукрепляющие средства.

Для стандартизации исследования использовался «Глоссарий по квантифицированной оценке основных проявлений алкоголизма» [2]. Карта учета ведущих расстройств ААС включала 12 психоневрологических и соматовегетативных симптомов, выраженность которых оценивалась по 3-балльной шкале.

Статистический анализ достоверности различий между показателями в группах больных, получавших различное лечение, проводился с использованием критерия Стьюдента и долевого критерия Стьюдента. Различия между показателями признавались достоверными при  $P < 0,05$ .

### Результаты исследования

Среди обследованных больных в основном преобладали мужчины (87%) среднего возраста. Пациенты, полу-

чавшие галоперидол (табл. 1), были младше больных, которым назначался сероквель ( $P < 0,05$ ). Несмотря на это, длительность заболевания была одинаковой во всех группах. Существенно не различались усредненные показатели продолжительности существования ААС, суточных доз алкоголя, употреблявшихся в течение последнего запоя, предшествовавшего поступлению больного в клинику, и длительности этого запоя.

Усредненный показатель начальной (фоновой) выраженности симптомов ААС в баллах (табл. 2) был выше в группах больных, получавших галоперидол ( $P < 0,05$ ) и сероквель (тенденция к достоверности различий).

При последующем анализе динамики показателей (в процентах от начальной выраженности ААС) интегральной тяжести состояния в первые 5 дней терапии каких-либо значимых различий выявлено не было (табл. 3), что может свидетельствовать (с учетом более низкой начальной суммарной выраженности симптоматики у больных контрольной группы) о преимущественной активности изучаемых препаратов по сравнению с дезинтоксикационной и общеукрепляющей терапией. Из табл. 3 также следует, что во всех группах больных суммарная обратная динамика всех ведущих проявлений ААС практически не зависела от применявшейся терапии (галоперидол и сероквель), что может быть связано со скоротечностью ААС. Это соответствует ранее полученным результатам по изучению эффективности психотропных препаратов при купировании похмельного синдрома [3, 4, 5, 7].

Во всех группах больных быстро редуцировались тревога, влечение к алкоголю, быстро восстанавливался аппетит. Длительнее сохранялись неврологические и вегетативные расстройства. Средняя продолжительность выраженных расстройств (2 и более баллов) не превышала 3,5 дней.

Сравнение скорости купирующего эффекта изучаемых препаратов и дезинтоксикационной терапии выявило их

Таблица 1

Возрастные и демографические показатели в группах больных, получавших различное лечение

| Показатели                                                                                                         | Контроль  | Галоперидол | Сероквель |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|
| Возраст (годы)                                                                                                     | 39,0 1,39 | 35,6 2,52С* | 41,5 1,9  |
| Мужчины/женщины (%)                                                                                                | 100/0     | 100/0       | 89/11     |
| Длительность заболевания (годы)                                                                                    | 11,7 1,0  | 11,8 1,6    | 11,7 1,44 |
| Длительность существования ААС (годы)                                                                              | 6,7 0,77  | 8,2 1,1     | 7,4 1,05  |
| Суточные дозы алкоголя в пересчете на водку (л)                                                                    | 0,6 0,09  | 0,6 0,07    | 0,74 0,08 |
| Продолжительность последнего запоя (дни)                                                                           | 9,3 0,92  | 8,6 0,91    | 7,6 0,88  |
| Число больных                                                                                                      | 41        | 12          | 30        |
| Примечание. */ – различия между показателями в группе больных, получавших галоперидол и сероквель (С) – $P < 0,05$ |           |             |           |

Таблица 2

Суммарные и средние показатели выраженности ААС в 1-й день терапии

| Показатели в 1-й день терапии                                                                                | Контроль  | Галоперидол | Сероквель  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|------------|
| Сумма баллов                                                                                                 | 870       | 315         | 726        |
| Средняя сумма баллов                                                                                         | 21,1 1,01 | 25,8 1,83*  | 24,2 1,13т |
| % от max                                                                                                     | 59        | 73          | 67         |
| Число больных                                                                                                | 41        | 12          | 30         |
| Примечание. Достоверность показателей от контроля – */ – $P < 0,05$ ; т – тенденция к достоверности различий |           |             |            |

Динамика показателей выраженности симптомов ААС

| Препараты     | 2-й день | 3-й день | 4-й день | 5-й день |
|---------------|----------|----------|----------|----------|
| Контроль      |          |          |          |          |
| Сумма баллов  | 487      | 322      | 148      | 70       |
| % от фона     | 56       | 37       | 17       | 8        |
| Число больных | 41       | 40       | 36       | 24       |
| Галоперидол   |          |          |          |          |
| Сумма баллов  | 167      | 110      | 44       | 13       |
| % от фона     | 53       | 35       | 14       | 5        |
| Число больных | 12       | 12       | 9        | 5        |
| Сероквель     |          |          |          |          |
| Сумма баллов  | 423      | 246      | 124      | 50       |
| % от фона     | 58       | 34       | 17       | 7        |
| Число больных | 30       | 30       | 28       | 19       |

избирательную активность в отношении отдельных ведущих симптомов ААС. В группе больных, получавших галоперидол, в наиболее короткие сроки устранялось влечение к алкоголю ( $P<0,01$  — в сравнении с контролем и показателем в группе больных, получавших сероквель); также быстрее, чем у больных, получавших сероквель, восстанавливался аппетит ( $P<0,05$ ). В группе больных, получавших сероквель, в более короткие сроки, чем в контроле и в группе сравнения, исчезали пресомнические и интрасомнические расстройства ( $P<0,05-0,01$ ). Быстрее, чем у больных группы сравнения, устранялись атаксия в позе Ромберга ( $P<0,05$ ), жажда ( $P<0,05$ ) и повышенное потоотделение ( $P<0,001$ ).

Среди побочных эффектов, имеющих явную причинную связь с действием галоперидола, в двух наблюдениях

отмечалась дневная седация и заторможенность с легкой скованностью.

У больных, получавших сероквель, наиболее часто (в 13 наблюдениях — 43%) отмечалась дневная сонливость, на которую имеются частые указания в литературе. Однако дневная сонливость у больных в остром периоде ААС является скорее желательным состоянием, чем побочным нежелательным проявлением. В двух наблюдениях отмечалась легкая заторможенность.

#### Заключение

Проведенное сравнительное клиническое исследование эффективности атипичного нейролептика сероквель (кветиапин) и классического нейролептика галоперидола в качестве средств купирования ААС выявило их практи-

Таблица 4

Длительность существования ведущих симптомов острого периода ААС в группах больных, получавших различное лечение

| Симптомы ААС             | Длительность симптомов ААС (дни) |              |                |
|--------------------------|----------------------------------|--------------|----------------|
|                          | Контроль                         | Галоперидол  | Сероквель      |
| Тревога                  | 2,4 0,25                         | 3,0 0,51     | 2,6 0,21       |
| Депрессия                | 3,1 0,41                         | 4,1 0,86     | 3,6 0,22       |
| Влечение к алкоголю      | 2,8 0,51                         | 1,2 0,16КС** | 2,7 0,20       |
| Нарушение засыпания      | 3,9 0,39                         | 5,2 0,69     | 2,8 0,24КГ*    |
| Поверхностный сон        | 3,5 0,41Г*                       | 5,6 0,84     | 2,6 0,23КтГ**  |
| Спонтанный тремор        | 3,7 0,38                         | 4,3 0,72     | 3,4 0,24       |
| Атаксия в позе Ромберга  | 3,8 0,45                         | 5,2 0,89     | 2,8 0,23Г*     |
| Тахикардия               | 3,2 0,33                         | 4,2 0,94     | 3,4 0,22       |
| Артериальная гипертензия | 2,6 0,27                         | 3,1 0,45     | 3,4 0,23       |
| Анорексия                | 2,3 0,22                         | 1,9 0,28С*   | 2,9 0,22       |
| Жажда                    | 2,9 0,28                         | 3,7 0,73     | 2,0 0,17КтГ*   |
| Гипергидроз              | 6,1 0,54                         | 7,3 1,32     | 1,97 0,18КГ*** |
| Число больных            | 41                               | 12           | 30             |

Примечание: \* —  $P<0,05$ ; \*\* —  $P<0,01$ ; \*\*\* —  $P<0,001$ ; К — сравнение с контролем, Г — с галоперидолом, С — с сероквелем

чески идентичную активность. В отношении отдельных симптомов ААС были обнаружены очевидные преимущества сероквеля. Отмечена преобладающая гипногенная и соматонейровегетостабилизирующая активность препарата. Галоперидол существенно быстрее устранял «вторичное» влечение к алкоголю. Анксиолитическое и антидепрессивное действие препаратов было равноэффективным.

Таким образом, атипичный нейролептик сероквель может быть рекомендован в среднетерапевтических дозах (150–200 мг в сутки) в качестве средства купирования ААС. Представляется перспективным использование препарата для противорецидивной терапии больных алкогольной зависимостью с целью купирования аффективных расстройств, первичного патологического влечения к алкоголю и др.

### Список литературы

1. Аведисова А.С., Спасова С.А., Файзуллоев А.Ф. Опыт применения сероквеля у больных вялотекущей шизофренией с преобладанием тревожных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2003. — Т. 5, №4. — С. 11–13.
2. Гофман А.Г., Магалиф А.Ю., Крылов Е.Н., Минутко В.Л., Виноградова Л.Н. Глоссарий по квантифицированной оценке основных проявлений алкоголизма: Методическое пособие. — М.: Московский НИИ психиатрии МЗ РФ, 1991. — 28 с.
3. Гофман А.Г., Граженский А.В., Крылов Е.Н. и др. Патогенетическая терапия алкогольного абстинентного синдрома: Учебно-методическое пособие. — М.: Московский НИИ психиатрии МЗ РФ, 1995. — 19 с.
4. Гофман А.Г., Музыченко А.П., Энтин Г.М. и др. Лекарственные средства в клинике алкоголизма и наркоманий. — М., 1999. — 121 с.
5. Гофман А.Г., Крылов Е.Н., Граженский А.В. и др. Сравнительная эффективность препаратов при купировании алкогольного абстинентного синдрома // Новые лекарственные препараты: Экспресс-информация. — 2004. — Вып. 4. — С. 3–24.
6. Калинин В.В. Сероквель — атипичный нейролептик: особенности психотропного эффекта и показания // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — Т. 3, №35. — С. 181–184.
7. Крылов Е.Н., Литвинцева А.З., Магалиф А.Ю. и др. Оценка выраженности алкогольного абстинентного синдрома и эффективности его терапии // Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольных заболеваний: Московская научно-практич. конференция, 2-я, психиатров-наркологов: Тезисы докладов. — М., 1984. — С. 19–21.
8. Крылов Е.Н., Носатовский И.А., Ханьков В.В., Шевелева О.С. Противорецидивная терапия рисполептом больных алкогольной зависимостью // Социальная и клиническая психиатрия. — 2003. — Т. 13, Вып. 3. — С. 31–35.
9. Мазо Г.Э. Влияние терапии сероквелом на депрессивную симптоматику в структуре шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2003. — Т. 5, № 6. — С. 259–262.
10. Мосолов С.Н., Александровский Ю.А., Вовин Р.Я. и др. Новый атипичный антипсихотик сероквель: результаты российских клинических испытаний // Нейрон ревю: Информационно-образовательный бюллетень клинических нейронаук. — 2003. — Т. 1, №7. — С. 26–33.
11. Новый атипичный антипсихотик — сероквель (кветиапина фумарат): Медицинское издание /Под ред. С.Н. Мосолова. — М.: Просветитель, 2000. — 48 с.
12. Шевелева О.С., Крылов Е.Н., Носатовский И.А. и др. Рисполепт в терапии патологического влечения и депрессивных расстройств у больных алкоголизмом во время ремиссии // Там же. — М., 2003. — С. 220–221.
13. Casey D.E. Seroquel (quetiapine) preclinical and clinical findings of a new atypical antipsychotic // Expert Opin Invest Drug. — 1996. — № 5. — Р. 939–957.
14. Migler B.M., Warawa E.J., Malick J.B. Seroquel: behavioral effects in conventional and novel tests for antipsychotic drug // Psychopharmacology. — 1993. — Vol. 112. — Р. 299–307.
15. Velligan D.I., Miller A.L. Когнитивная дисфункция при шизофрении и ее важность для клинического исхода: место атипичных антипсихотиков // Нейрон ревю: Информ.-образ. бюлл. клинических нейронаук. — 2003. — Т. 1, №7. — С. 17–21.

### ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC SEROQUEL (QUETIAPINE FUMARATE) IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE

|                  |                                                                                                                                          |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GOFMAN A.G.      | M.D., professor, chief of department of mental disorders complicated by substance-dependence, Moscow Research Institute of Psychiatry    |
| KRYLOV E.N.      | Ph.D., leading researcher of department of mental disorders complicated by substance-dependence, Moscow Research Institute of Psychiatry |
| VARFLOMEEVA Y.E. | Ph.D., researcher of department of mental disorders complicated by substance-dependence, Moscow Research Institute of Psychiatry         |
| KOLODNIY V.M.    | Ph.D., doctor of department of mental disorders complicated by substance-dependence, Moscow Research Institute of Psychiatry             |
| SHEVELEVA O.S.   | Ph.D., doctor of department of mental disorders complicated by substance-dependence, Moscow Research Institute of Psychiatry             |

*The aim of the study was to determine the spectrum of seroquel (quetiapine fumarate) efficiency in management of alcohol-withdrawal syndrome. The comparative controlled study involved II stage alcohol addicts divided into 3 groups. The control group (41 patients) included the patients receiving standard detoxification and general restorative therapy. Besides being given detoxification and general restorative therapy, the patients of the other 2 groups were getting haloperidol in the dose of 3 mg/day (12 patients) or seroquel in the dose of 100–200 mg/day (30 patients). The study revealed the advantages of seroquel over haloperidol in eliminating sleep disturbances (pre-somniac and intra-somniac), somato-vegetative and neurological signs of acute alcohol-withdrawal syndrome. Anti-craving activity of seroquel was inferior to haloperidol. Somnolence during daylight hours was reported by 43% of patients, who received seroquel, and can be considered more as a favourable effect than a side effect. Atypical antipsychotic seroquel can be recommended for management of alcohol-withdrawal syndrome in the dose of 150–200 mg/day.*