

СЕРТИНДОЛ В СТРУКТУРЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОГО ПСИХОТИЧЕСКОГО ЭПИЗОДА ШИЗОФРЕНИИ, ПРОТЕКАЮЩЕГО С ДЕПРЕССИВНЫМ СИНДРОМОМ

Е.Ю. Антохин, Е.М. Крюкова, А.М. Шлафер, С.В. Паляева, Н.Е. Лазарева

*Оренбургская государственная медицинская академия
Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница № 1*

Несмотря на довольно значительный массив научных исследований шизофрении, ее этиология и нейрорепатофизиология остаются до сих пор не вполне ясными, а данные по эффективности лечения шизофренических психозов порою крайне противоречивы [11–13, 19, 31, 45].

Все больше данных, обосновывающих лучший профиль переносимости атипичных антипсихотиков (АА) в сравнении с классическими, а также их эффективность в отношении не столько тяжелой продуктивной симптоматики при шизофрении (которая, в основном, сопоставима с типичными нейролептиками), сколько влияние на негативные симптомы, симптомы нейрокогнитивного дефицита и депрессивную симптоматику [11–13, 19, 14, 15, 22, 33], что способствует проведению психосоциальной терапии и реабилитации, формированию комплаенса, позитивно сказывается в отношении социального функционирования больных, особенно в первые 5 лет болезни [1, 6, 8, 16, 20].

При оценке депрессии в структуре шизофренического приступа существуют различные точки зрения. Депрессивный синдром при шизофрении встречается нередко: по данным разных исследований частота депрессивных расстройств составляет от 25 до 80% [14, 15]. Депрессия может наблюдаться на любом этапе развития заболевания: предшествовать манифестации приступа, осложняя раннюю диагностику, включаться в сложную синдромальную структуру психотического приступа, появляться по мере купирования психоза на этапе формирования ремиссии [14, 15]. В данном случае, особенно после первого психотического эпизода, несомненными в патогенезе заболевания являются, помимо эндогенных, и реактивно-личностные механизмы [9, 14, 15]. И в этом случае особенно необходимо активное психологическое сопровождение пациента (психотерапия, психосоциальная терапия) [16, 17].

В наших работах, на примере бригадного оказания помощи в отделении первого психотического эпизода (ППЭ) больным шизофренией, показаны пре-

имущества комплексной терапии заболевания, прежде всего, с применением атипичных антипсихотиков, что способствует формированию качественной ремиссии [1, 4–7, 10, 21].

Одним из широко используемых нейролептиков в отделении ППЭ Оренбургской областной клинической психиатрической больницы №1 (ООКПБ №1) является сертиндол. Сертиндол – атипичный антипсихотик, изначально появившийся на рынке Европейского Союза в период между 1996 и 1997 годами для лечения шизофрении. Тем не менее, данные о его побочных эффектах, прежде всего, связанных с увеличением QT-интервала, привели к приостановке использования сертиндола в 1998 году до более полной оценки риска его применения. Проведенные в дальнейшем исследования показали, что увеличение QT-интервала, индуцируемое сертиндолом, не было связано с возникновением желудочковой аритмии сердца [25, 26, 30]. Кроме того, результаты эпидемиологических исследований не подтвердили превышение общей смертности от сертиндола по сравнению с другими недавно разработанными нейролептиками [35, 36, 43]. Сертиндол был окончательно утвержден Европейской комиссией и представлен вновь на европейском рынке в 2006 году. Лабораторные исследования показали, что сертиндол обладает мощным антагонизмом в отношении серотониновых 5-НТ2А, 5-НТ2С, дофаминовых D2 и α 1-адренорецепторов. При этом препарат имеет низкое сродство к холинергическим, мускариновым, гистаминовым H1 и α 2-адренергическим рецепторам [22, 32, 41]. Кроме того, сертиндол обладает высокой 5-НТ6 рецепторной близостью [37]. Комбинированный антагонизм к D2 дофаминовым и 5-НТ2А серотониновым рецепторам, общий для большинства атипичных нейролептиков, как полагают, способствует их терапевтическим эффектам в отношении шизофренических симптомов [27, 41, 44]. Высокое сродство к 5-НТ2А, 5-НТ2С, 5-НТ6 серотониновым рецепторам, представленное у сертиндола, должно приводить к регрессии депрессивной, негативной

симптоматики и симптомов нейрокогнитивного дефицита. В ряде последних работ показаны модулирующие эффекты сертиндола на NMDA-рецепторы глутаматергической системы и ацетилхолиновые рецепторы, следствием чего является улучшение нейрокогнитивных функций и, возможно, аффективного статуса больных [23, 24, 29, 33, 34, 37–39].

Биохимические, электрофизиологические и поведенческие исследования на животных моделях показали, что сертиндол селективно ингибирует мезолимбическую, а не нигростриарную дофаминергическую активность, что свидетельствует о низком потенциале препарата в отношении экстрапирамидных симптомов (ЭПС) по сравнению с обычными антипсихотиками [28, 40, 42, 45].

Цель исследования – определение эффективности комплексной терапии (включающей сертиндол, психосоциальную терапию и психотерапию) больных с ППЭ шизофрении, протекающего с депрессивным синдромом.

Дизайн исследования

В исследовании приняли участие 38 больных параноидной шизофренией и шизоаффективным расстройством, впервые поступившие на стационарное лечение в отделение ППЭ ООКПБ №1 (главный врач – М.И.Шлафер). На момент включения в исследование основным критерием отбора больных с ППЭ шизофрении было наличие в психическом статусе депрессивного синдрома, объективизированного, помимо клинического метода, шкалой оценки депрессии Калгари (CDRS) с показателем «6 баллов» и более, а также назначение монойролептической терапии сертиндолом. Из исследования исключались пациенты с длительностью заболевания более 5 лет, имеющие в анамнезе более 3 психотических приступов, со злокачественным течением шизофрении, получающие терапию антидепрессантами, с соматоневрологической патологией, сопровождающейся выраженным нарушением функций пораженной системы, сопутствующей алкогольной и/или наркотической зависимостями, а также беременные и кормящие женщины.

В первые 10 дней терапии допускалось, в силу остроты психоза, сочетание терапии сертиндолом с инъекционным введением бензодиазепинов. Следующим критерием включения в исследование было 6-месячное наблюдение с оценкой по исследуемым показателям в период терапии сертиндолом. В оценочный протокол исследования вошли 29 пациентов. Из 9 (23,7%) пациентов, выбывших из исследования, 6 человек выбыли в связи с низким клиническим ответом, 3 – по причине пропуска после выписки контрольных исследований.

Распределение больных с учетом клинических характеристик заболевания отражено в табл. 1. В обследуемой группе преобладали больные с параноидной шизофренией. До поступления в стационар

в течение около 9 месяцев ($8,7 \pm 4,3$) у пациентов отмечались признаки начала психоза («зарницы»), в основном в форме эпизодических слуховых галлюцинаций, бредовой настороженности, либо изменений настроения от субдепрессивного до субпсихотического аффекта.

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых больных

	Абс.	%
Параноидная шизофрения	17	58,5
Шизоаффективное расстройство, депрессивный тип	12	41,5
Длительность заболевания («зарницы» психоза) до обращения за помощью (в месяцах; среднее значение \pm стандартное отклонение)	8,7 \pm 4,3	

Назначенная суточная доза сертиндола (табл. 2) в первый месяц лечения достигала максимальных значений (от $19,2 \pm 2,2$ мг/сут в начале терапии до $17,9 \pm 2,0$ мг/сут через месяц лечения), в дальнейшем по мере улучшения состояния произошло постепенное снижение дозировок до поддерживающей к 6-месячному сроку терапии. Препарат переносился достаточно хорошо, что с одной стороны, по-видимому, было обусловлено относительно молодым первичным контингентом пациентов, а с другой – особенностями механизма действия препарата, лишённого выраженной (как, например, у галоперидола) аффинности в отношении D2-рецепторов, особенно в нигростриарном пути [32, 35].

Таблица 2

Показатели дозы сертиндола в процессе терапии

Начало лечения	1 мес.	2 мес.	4 мес.	6 мес.
19,2 \pm 2,2	17,9 \pm 2,0	15,2 \pm 1,6	12,7 \pm 1,6	12,1 \pm 0,7

Пациенты, помимо клинической оценки, при включении в исследование, а также через 1 месяц, на 2-ом, 4-ом и 6-ом месяцах приема препаратов обследовались по следующим параметрам (объективная оценка лечащим врачом): шкала общего клинического впечатления – тяжесть (CGI-S – Clinical Global Impression Severity) и улучшение (CGI-I – Clinical Global Impression Improvement) состояния, шкала CDRS. Через месяц терапии, с появлением некоторой критичности к состоянию, к указанным параметрам подключалась субъективная оценка пациентами тяжести имеющейся симптоматики (опросник SCL-90-R) и уровня социальной поддержки (опросник F-SOZU-22 в адаптации А.Б.Холмогоровой, Н.Г.Гарянян).

В основе комплексной терапии использован полипрофессиональный (бригадный) метод ведения пациентов. Бригада, руководителем которой являлся врач-психиатр, состояла также из психотерапевта, клинического психолога, специалиста по социальной

работе, а также медсестринского персонала. Психосоциальная терапия исследуемых пациентов включала психообразование (ведущие психиатр и психотерапевт), тренинг когнитивных и социальных навыков, копинг-ориентированный тренинг (ведущие психотерапевт и клинический психолог), структура занятий которых основана на рекомендациях Московского НИИ психиатрии и разработках авторов исследования [1, 5–10, 16, 17, 21]. Средним медперсоналом, социальными работниками, подготовленными студентами-волонтерами в вечернее время проводились социотерапевтические мероприятия: тренинги навыков самообслуживания, бытовых навыков, заполнения квитанций и оплаты коммунальных услуг, трудоустройства, досуговые группы в Клубе для пациентов «Радуга» на базе отделения дневного стационара [2, 3]. Также проводилась психотерапевтическая работа с родственниками пациентов: психообразование, индивидуальная и групповая семейная терапия. Повышению интеграции бригадного взаимодействия способствовали регулярные собрания бригады, проводимые еженедельно под руководством заведующего отделением. На собраниях обсуждались актуальный клинический, психологический и социальный статус каждого пациента с определением показаний к включению в конкретные методы психосоциальной терапии, активность работы пациента в группе. Постоянно использовалась обратная связь разных специалистов, представляющих данные об исследуемых ими нарушениях функций у больных, что улучшало видение конкретного пациента и способствовало индивидуализации ведомого случая. Особенностью данного отделения, существенно отличающегося от подобных отделений в других клиниках, в том числе и зарубежных, является наличие в единой структуре оказания помощи данному контингенту пациентов, как стационарного отделения, так и амбулаторного наблюдения. В структуру отделения ППЭ включен амбулаторный участок, где наблюдаются и лечатся амбулаторно больные шизофренией с ППЭ, прошедшие стационарную терапию в отделении ППЭ. Прием больных осуществляется три раза в неделю теми же врачами, которые вели пациентов стационарно. Это позволяет, помимо сохранения преемственности в ведении больных (в том числе с экономией времени на ознакомление с историей болезни, установление доверительных отношений с больным и его родственниками и т.п.), более качественно и быстро купировать обострения, нередко избегая госпитализации, а также осуществлять более целенаправленное наблюдение за больными, совершившими общественно опасные действия в состоянии психоза, выделяя их в группы с интенсивными психосоциальными мероприятиями, проводимыми на амбулаторном этапе. Сформированный комплаенс на стационарном этапе лечения более качественно поддерживается и на амбулаторном этапе, в силу участия в оказании помощи,

помимо врача-психиатра, психотерапевта, клинического психолога, социально работника и среднего медицинского персонала, часть которых также продолжает курацию уже выписанного пациента.

Для статистической обработки результатов применялся пакет программ Statistica 7 (вычисление среднего арифметического, стандартного отклонения, а также использование непараметрического критерия Т-Вилкоксона с установленным уровнем значимости $p < 0,05$).

Полученные результаты и их обсуждение

У большинства пациентов (55,6%) при поступлении в отделение диагностирован сложный депрессивно-параноидный синдром с галлюцинаторной и кататонической симптоматикой (табл. 3) в рамках параноидной шизофрении.

Таблица 3

Психопатологическая структура депрессии у больных, включенных в исследование, с ППЭ шизофрении

Синдром	Абсолютное число больных	В % от общего числа больных
Сложный депрессивно-бредовый с галлюцинаторной и кататонической симптоматикой	15	51,7
Депрессивный	10	34,5
Депрессивно-параноидный	4	13,8

Чаще всего допсихотические расстройства у данного контингента пациентов были представлены аффективными тревожными нарушениями в сочетании с изначально невыраженными проявлениями «падения энергетического потенциала», изменениями личности со снижением потребности социальных контактов, появлением новых, не свойственных больным ранее, увлечений, которые, в большинстве своем носили малопродуктивный характер. Тревожные опасения вначале носили неопределенный характер. При этом проявлялись попытки «привязки» их к реальным событиям с субъективным объяснением тревоги недоброжелательным отношением со стороны близкого окружения (на работе, дома), либо «сбоями» в работе организма. Описанные проявления предшествовали развитию первого психотического эпизода со сложной аффективно-параноидной синдромальной структурой. У части пациентов непосредственно до госпитализации наблюдались отдельные кататонические симптомы, непродолжительные двигательные стереотипии или эхолалия. Изменения в поведении чаще расценивались близкими как «усталость от нагрузок», нежелание «общения», только развитие негативизма интерпретировалось уже как болезнь и вело к обращению за помощью. У 7 пациентов отмечены эпизоды возбуждения с тревогой и суицидальной попыткой, что также стало поводом для госпитализации. Фабула бреда была представлена идеями преследования, воздействия,

сопровождалась нередко псевдогаллюцинациями угрожающего, либо (реже) комментирующего содержания. Тем не менее, и в бредовых переживаниях больного, и в расстройствах восприятия присутствовали, помимо тревожного ожидания событий, угрожающих больному, идеи вины, пессимистическая трактовка прошлых и будущих событий, убежденность в фатальности происходящего, что находило отражение в объективизации данными опросника CDRS и в показателях глобальной оценки тяжести заболевания CGI-S (табл. 4). В структуре данного сложного синдрома, особенно на этапе купирования психоза, присутствовали довольно выраженные, в основном в жалобах, симптомы истощаемости (псевдоастенический вариант атипичной депрессии). Указанные явления наиболее четко проявлялись в экспериментально-психологическом исследовании: определялись, в большей степени обусловленные нарушениями мотивации, показатели снижения механической памяти с формированием «плато» к третьему предъявлению при запоминании 10 слов по А.Р.Лурия, снижение интенсивности и продуктивности в работе над заданиями ко второй половине эксперимента, с просьбами предоставления отдыха, жалобами на слабость, головную боль, трудности сосредоточения, но при этом несколько формальным эмоциональным переживанием неудач в выполнении заданий.

Негативная симптоматика проявлялась в клинике депрессивно-параноидных расстройств, прежде всего, в выраженном снижении мотивации, волевых усилий личности, которые сочетались с заметным снижением общительности, двигательной активно-

сти. Более выраженными, чем при псевдоастеническом варианте, были проявления апатии, проявляющиеся не только в отношении собственной деятельности, но и безразличием к внешнему виду, выполнению гигиенических процедур (апато-динамический вариант депрессии).

Депрессивный синдром, близкий к классическому варианту тоскливо-витальной депрессии, развивался при шизоаффективном психозе. В отличие от предыдущих вариантов депрессии, при относительно меньшем нарушении эмоционально-волевой сферы, был более выражен витальный аффект тоски с переживаниями собственной ущербности, идеями самоубийства.

В течение первого месяца терапии достаточно высокими дозами сертиндола (19,2±2,2 мг/сут) удалось снизить остроту, прежде всего, параноидной симптоматики. При этом, по-видимому, в силу снижения бредовой напряженности, отмечен значимый регресс и депрессивных проявлений (табл. 4).

Тем не менее, присутствовала довольно выраженная субъективная негативная оценка клинических проявлений и неудовлетворенность социальной поддержкой (табл. 5, 6).

В субъективной оценке симптоматики, прежде всего, обращает внимание обеспокоенность обсессиями (табл. 5), содержание которых отражало тревожное ожидание «возврата» симптомов, длительности пребывания в больнице, а в последующем, по мере формирования критики к произошедшему с хотя бы частичным осознанием болезни, и ее влиянием на будущее. Это проявлялось в субъективной оценке своего состояния. Так, получены доста-

Таблица 4

Динамика состояния больных в процессе терапии

Используемые шкалы	Начало лечения	1 мес.	2 мес.	4 мес.	6 мес.
Тяжесть расстройств по шкале депрессии Калгари	20,8±4,3	9,2±3,0*	4,2±1,6*	3,3±1,6*	0,9±0,8*
Тяжесть расстройств по CGI-S	5,0±0,3	4,1±0,3*	3,2±0,4*	2,8±0,4*	2,7±0,5*
Тяжесть расстройств по CGI-I	3,5±0,5	2,7±0,6*	2,0±0,3*	1,9±0,3*	3,5±0,5

Примечания: здесь и далее (M±σ) – среднее значение±стандартное отклонение; * – здесь и далее достоверное снижение показателей в динамике от исходного (p<0,05 по критерию Вилкоксона)

Таблица 5

Показатели опросника SCL-90-R в процессе терапии

Шкалы	1 мес.	2 мес.	4 мес.	6 мес.
Соматизация (SOM)	1,25±0,69	0,73±0,56	0,74±0,69*	0,56±0,58*
Обсессивность-компульсивность (О-С)	1,50±0,75	0,85±0,62	0,82±0,66*	0,68±0,58*
Межличностная сензитивность (INT)	1,53±0,83	0,81±0,52	0,75±0,69*	0,56±0,56*
Депрессивность (DEP)	1,48±0,62	0,81±0,52	0,75±0,66*	0,57±0,58*
Тревожность (ANX)	1,43±0,85	0,73±0,64	0,58±0,69*	0,53±0,69*
Враждебность (HOS)	0,70±0,59	0,54±0,60	0,50±0,65*	0,40±0,53
Фобическая тревожность (PHOB)	1,10±0,86	0,52±0,57	0,48±0,72*	0,43±0,65
Паранойальность (PAR)	1,13±0,87	0,66±0,67	0,63±0,68*	0,47±0,56*
Психотизм (PSY)	1,08±0,86	0,54±0,64	0,48±0,65*	0,38±0,50*
Индекс выраженности симптомов (GSI)	1,22±0,78	0,71±0,53	0,65±0,59*	0,52±0,51*

Показатели опросника социальной поддержки F- SOZU-22 в процессе терапии

Шкалы	1 мес.	2 мес.	4 мес.	6 мес.
Эмоциональная поддержка (ЭП)	18,5±5,7	23,7±5,2*	31,4±1,6*	35,9±2,3*
Инструментальная поддержка (ИП)	7,8±2,5	10,2±1,8*	13,2±1,6*	14,9±1,8*
Социальная интеграция (СИ)	16,0±4,0	19,0±5,3*	27,8±3,0*	29,3±2,1*
Удовлетворенность социальной поддержкой (У)	3,7±1,4	4,8±1,8*	4,8±1,8*	4,4±1,8*
Общий показатель	46,4±12,0	57,6±11,2*	77,0±6,9*	84,2±4,3*

точно высокие показатели по шкале CDS (9,2±3,0; табл. 4) – объективная оценка врачом, а также шкалы SCL-90-R (табл. 5) – оценка симптомов пациентом. Особенно обращает внимание выраженность жалоб по шкале «межличностная сензитивность», которая свидетельствует об относительной сохранности, даже через месяц острого приступа, чувственного восприятия пациентами отношения к себе со стороны близкого окружения, что подтверждается субъективными переживаниями недостаточной социальной поддержки (табл. 6).

В определенной степени эти данные могут быть следствием недостаточного купирования проявлений психоза с наличием остаточной бредовой настроенности в отношении близких, либо аффективной составляющей последствий болезни. Реактивные переживания пациентов на данном этапе, с нашей точки зрения, особенно остро субъективно окрашены у пациентов после первого психотического эпизода. Именно реактивная составляющая формирующейся субъективной оценки возможных социальных последствий болезни, связанных с самостигматизацией [7, 9], на этапе выхода из психоза должна быть одной из главных «мишеней» проводимых психосоциальных мероприятий. Дальнейшая оценка эффективности проводимой комплексной терапии, включающей базовую терапию атипичным нейролептиком сертиндолом и психосоциальную терапию с психотерапией, была объективизирована достоверным уменьшением показателей депрессии по шкале CDRS, а также глобальной оценкой тяжести заболевания CGI-S и динамики психического состояния CGI-I через два, четыре и шесть месяцев. Уже через два месяца проводимой терапии фиксировались остаточные проявления депрессии, в основном в виде неустойчивости настроения, нестабильности сна, отдельных субъективных переживаний нестабильности динамики состояния, которые в самооценке симптомов по шкале SCL-90-R в основном были представлены обсессивными мыслями (табл. 5). При этом отмечено довольно интенсивное, особенно к 4-му месяцу терапии, снижение межличностной сензитивности с параллельной

удовлетворенностью социальной поддержкой (табл. 6). Это было связано с ростом социальной активности пациентов, которая направлялась психосоциальными мероприятиями, проводимыми на амбулаторном этапе, в том числе работой с семьей пациента и непосредственной помощью в социальном восстановлении, например, трудоустройстве, обретении новых дружеских связей, в том числе и с выписанными пациентами отделения. И в этом случае эффективность психосоциальной терапии была обусловлена отсутствием выраженных побочных эффектов поддерживающей терапии атипичным нейролептиком сертиндолом, что способствовало комплаенсу в отношениях с врачом-психиатром амбулаторного приема, а также в отношении продолжения группового копинг-ориентированного тренинга уже после выписки из стационара.

Заключение

Депрессивные расстройства у больных с ППЭ шизофрении представлены преимущественно сложной психопатологической структурой, сочетающей различные клинические варианты депрессии (псевдоастенический, апато-адинамический, тоскливо-витаальный) с бредовыми идеями как конгруэнтными, так и неконгруэнтными (в основном персекуторными) аффекту, а также галлюцинаторными симптомами, отражающими фабулу бреда и депрессивного аффекта, и нестойкими кататоническими включениями.

Комплексное лечение, включающее фармакотерапию сертиндолом на протяжении всего периода ведения больных, активную психосоциальную терапию на этапах выхода из психоза и формирования ремиссии, в данном исследовании показало свою эффективность. Полученные данные отражают возможности сертиндола в купировании депрессивной симптоматики при ППЭ шизофрении, что обуславливает комплаентность больных в отношении не только соблюдения приема препарата на всех этапах ведения пациентов (стационарный, амбулаторный), но и активности участия в психосоциальных мероприятиях с удовлетворенностью социальной поддержкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антохин Е.Ю. Особенности социальных и когнитивных дисфункций у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом и подходы к их коррекции // Вестник СПбГУ. 2011. Т. 11, № 1. С. 71–80.
2. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Горбунова М.В. Волонтерское (добровольческое) студенческое движение в психиатрии – направление психосоциальной помощи душевнобольным // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 11, № 4. С. 85–89.
3. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Горбунова М.В. Добровольцы в психиатрии – направление психосоциальной помощи душевнобольным (Оренбургский опыт). Пособие для врачей-психиатров, врачей-психотерапевтов, клинических психологов, социальных работников, организаторов здравоохранения. М.: РИГ ООИ «Новые возможности». 2012. 28 с.
4. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Козлов Я.С. Сертиндол и оланзапин в структуре комплексной терапии больных шизофренией с первым психотическим эпизодом: динамика психического состояния, влияние на социальное функционирование и побочные эффекты // Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2012. № 2. С. 82–93.
5. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М. и соавт. Копинг-поведение у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом и его динамика в процессе психообразования // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, № 3. С. 5–12.
6. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М. и соавт. Первый психотический эпизод шизофрении: Сперидан (рисперидон) в структуре комплексной терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2009. № 2. С. 22–25.
7. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М. и соавт. Структура психологической адаптации у больных шизофренией в зависимости от длительности заболевания // Уральский медицинский журнал. 2010. № 1. С. 59–64.
8. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Горбунова М.В. Сравнительный опыт использования атипичных антипсихотиков в клинике первого эпизода // Уральский медицинский журнал. 2007. Т. 4, № 32. Р. 97–101.
9. Антохин Е.Ю., Горбунова М.В., Крюкова Е.М., Соломатова Т.А. Взаимосвязь самостигматизации и тревожности у больных шизофренией в зависимости от длительности заболевания // Вестник СПбГУ. 2008. Т. 11, № 3. С. 55–64.
10. Будза В.Г., Отмахов А.П., Прусс Г.Б. Отделение первого психотического эпизода – новая форма организации психиатрической помощи больным шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т. 15, № 4. С. 58–62.
11. Данилов Д.С. 60 лет антипсихотическим средствам (к вопросу об их классификации) // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. 2012. № 4. С. 24–33.
12. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения: Клиническое руководство. Пер. с англ. под ред. С.Н.Мосолова. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 192 с.
13. Дробижев М.Ю., Овчинников А.А. Антипсихотики: меняем старые поколения на новую классификацию? // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 2. С. 80–87.
14. Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия. СПб.: Изд. НИПНИ им. В.М.Бехтерева, 2008. 288 с.
15. Кинкулькина М.А., Иванец Н.Н. Депрессии при шизофрении и алкоголизме. Клиника и лечение. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. 216 с.
16. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь) / Под ред. И.Я.Гуровича, А.Б.Шмуклера. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. 544 с.
17. Холмогорова А.Б. Когнитивно-бихевиоральная психотерапия шизофрении: отечественный и зарубежный опыт // Современная терапия психических расстройств. 2007. № 4. С. 14–20.
18. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Долныкова А.А., Шмуклер А.Б. Программа тренинга когнитивных и социальных навыков (ТКСН) у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 4. С. 67–77.
19. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Сравнительная эффективность терапии типичными и атипичными антипсихотиками // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010. Т. 110, № 9. С. 83–86.
20. Шмуклер А.Б. Проблема шизофрении в современных исследованиях: достижения и дискуссионные вопросы. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. 84 с.
21. Antokhin E.Yu., Budza V.G., Kryukova E.M., Lazareva N.E. The structure of the psychological adaptation in schizophrenia patients with the first psychotic episode // Eur. Psychiatr. 2010. Vol. 25, N 1. P. 1144.
22. Arnt J., Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence // Neuropsychopharmacology. 1998. Vol. 18. P. 63–101.
23. Azorin J.M., Kaladjian A., Fakra E., Adida M. Sertindole for the treatment of schizophrenia // Exp. Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11, N 18. P. 3053–3064.
24. Carli M., Calcagno E., Mainini E. et al. Sertindole restores attentional performance and suppresses glutamate release induced by the NMDA receptor antagonist CPP // J. Psychopharmacology. 2011. Vol. 214, N 3. P. 625–637.
25. Eckardt L., Breithardt G., Haverkamp W. Electrophysiological characterization of the antipsychotic drug sertindole in a rabbit heart model of torsades de pointes: low torsadogenic potential despite QT prolongation // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. N 3. P. 64–71.
26. Eckardt L., Haverkamp W., Mertens M. et al. Drug-related torsade de pointes in the isolated rabbit heart: comparison of clofilium, d,l-sotalol and erythromycin // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998. N 32. P. 425–434.
27. Gleason S., Shannon H. Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice // Psychopharmacology. 1997. Vol. 129. P. 79–84.
28. Hietala J., Kuoppamaki M., Majasuo H. et al. Sertindole is a serotonin 5-HT_{2C} inverse agonist and decreases agonist but not antagonist binding to 5-HT_{2C} receptors after chronic treatment // Psychopharmacology. 2001. Vol. 157. P. 180–187.
29. Holstein D.H., Csomor P.A., Geyer M.A. et al. The effects of sertindole on sensory gating, sensorimotor gating, and cognition in healthy volunteers // J. Psychopharmacol. 2011. Vol. 25, N 12. P. 1600–1613.
30. Hondeghem L.M., Carlsson L., Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but action potential duration prolongation is antiarrhythmic // Circulation. 2001. Vol. 103. P. 2004–2013.
31. Horacek J., Bubenikova-Valesova V., Kopecek M. et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia // CNS Drugs. 2006. Vol. 20. P. 389–409.
32. Hyttel L., Nielsen J.B., Nowak G. The acute effect of sertindole on brain 5-HT₂, D₂ and alpha one receptors // J. Neural. Transm. 1992. Vol. 89. P. 61–69.
33. Iasevoli F., Tomassetti C., Marmo F. et al. Divergent acute and chronic modulation of glutamatergic postsynaptic density genes expression by the antipsychotics haloperidol and sertindole // J. Psychopharmacology. 2010. Vol. 212, N 3. P. 329–344.
34. Idris N., Neill J., Grayson B. et al. Sertindole improves sub-chronic PCP-induced reversal learning and episodic memory deficits in rodents: involvement of 5-HT₆ and 5-HT_{2A} receptor mechanisms // J. Psychopharmacology. 2010. Vol. 208. P. 23–36.
35. Lindstrom E., Levander S. Sertindole: efficacy and safety in schizophrenia // Exp. Opin. Drug Saf. 2006. P. 1825–1834.
36. Moore N. Higher cardiovascular mortality with sertindole in ADOIT: a signal not confirmed // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2002. N 6, Suppl. 1. P. S3–S9.
37. Mork A., Witten L.M., Arnt J. Effect of sertindole on extracellular dopamine, acetylcholine, and glutamate in the medial prefrontal cortex of conscious rats: a comparison with risperidone and exploration of mechanisms involved // Psychopharmacology. 2009. Vol. 206. P. 39–49.
38. Mutlu O., Ulak G., Celikyurt I.K. et al. Effects of olanzapine, sertindole and clozapine on learning and memory in the Morris water maze test in I and MK-801-treated mice // Pharmacol. Biochem. Behav. 2011. Vol. 98, N 3. P. 398–404.
39. Mutlu O., Ulak G., Celikyurt I.K. et al. Effects of olanzapine, sertindole and clozapine on MK-801 induced visual memory deficits in mice // Pharmacol. Biochem. Behav. 2011. Vol. 99, N 4. P. 557–565.
40. Petit-Taboue M.C., Landeau B., Barre L. et al. Parametric PET imaging of 5-HT_{2A} receptor distribution with 18F-setoperone in the normal human cortex // J. Nucl. Med. 1999. Vol. 40. P. 25–32.
41. Sanchez C., Arnt J., Dragsted N. et al. Neurochemical and in vivo pharmacological profile of sertindole, a limbic-selective neuroleptic compound // Drug Dev. Res. 1991. Vol. 22. P. 239–242.
42. Skarsfeldt T. Electrophysiological profile of the new atypical neuroleptic, sertindole, on midbrain dopamine neurons in rats: acute and repeated treatment // Synapse. 1992. N 10. P. 25–32.
43. Wilton L.V., Heeley E.L., Pickering R.M., Shakir S.A. Comparative study of mortality rates and cardiac dysrhythmias in postmarketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine // J. Psychopharmacol. 2001. N 15. P. 120–126.
44. Wood M.D., Scott C., Clarke K. et al. Pharmacological profile of antipsychotics at monoamine receptors: atypicality beyond 5-HT_{2A} receptor blockade // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2006. N 5. P. 445–452.
45. Zimbroff D.L., Kane J.M., Tamminga C.A. et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 1997. Vol. 154. P. 782–791.

СЕРТИНДОЛ В СТРУКТУРЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОГО ПСИХОТИЧЕСКОГО ЭПИЗОДА ШИЗОФРЕНИИ, ПРОТЕКАЮЩЕГО С ДЕПРЕССИВНЫМ СИНДРОМОМ

Е.Ю. Антохин, Е.М. Крюкова, А.М. Шлафер, С.В. Паляева, Н.Е. Лазарева

С целью определения эффективности комплексной терапии (включающей сертиндол, психосоциальную терапию и психотерапию) больных с первым психотическим эпизодом шизофрении, протекающим с депрессивным синдромом, обследовано 29 пациентов, наблюдавшихся в течение 6-месяцев. Депрессивные расстройства представлены преимущественно сложной психопатологической структурой, сочетающей различные клинические варианты депрессии с бредовыми идеями как конгруэнтными, так и неконгруэнтными аффекту, а также галлюцинаторными симптомами, отражающими фабулу бреда

и депрессивного аффекта, и нестойкими кататоническими включениями. Получены данные, отражающие возможности сертиндола в купировании депрессивной симптоматики, что обуславливает комплаентность больных в отношении не только соблюдения приема препарата на всех этапах ведения пациентов, но и активности участия в психосоциальных мероприятиях с удовлетворенностью социальной поддержкой.

Ключевые слова: первый эпизод шизофрении, депрессия, сертиндол.

SERTINDOLE AS A PART OF INTEGRAL TREATMENT OF FIRST PSYCHOTIC EPISODE WITH CONCOMITANT DEPRESSIVE SYNDROME

E.Yu. Antokhin, E.M. Kryukova, A.M. Shlafer, S.V. Palyaeva, N.E. Lazareva

In order to study the efficacy of integral treatment (including sertindole, psychosocial therapy and psychotherapy) of schizophrenic patients with first psychotic episode in combination with depressive syndrome, the researchers followed 29 patients during six months. Patients' depressive disorders mostly had a complicated psychopathological structure and included various clinical variants of depression with delusional ideas, both congruent and non-congruent, and hallucinations that reflected

the contents of delusions and depressive affect, and unstable short-term catatonic episodes. The findings of this investigation point to potential role of sertindole in the treatment of depressive symptoms, which is important for patients' compliance not only in terms of taking medication but also in terms of their participation in psychosocial program and satisfaction with social support.

Key words: first schizophrenic episode, depression, sertindole.

Антохин Евгений Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии Оренбургской государственной медицинской академии; e-mail: antioh73@yandex.ru

Крюкова Елена Михайловна – заведующая отделением первого психотического эпизода Оренбургской областной клинической психиатрической больницы №1.

Шлафер Александр Михайлович – кандидат медицинских наук, врач-психиатр Оренбургской областной клинической психиатрической больницы №1.

Паляева Светлана Владимировна – врач-психиатр отделения первого психотического эпизода Оренбургской областной клинической психиатрической больницы №1.

Лазарева Наталья Егоровна – врач-психиатр отделения первого психотического эпизода Оренбургской областной клинической психиатрической больницы №1.