

## ПРИМЕНЕНИЕ КВЕТИАПИНА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИМИ ПСИХОТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ

А. Б. Шмуклер

*Отделение внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии Росздрава*

Выделение среди всего контингента психически больных группы пациентов с первыми психотическими эпизодами (4, 8, 13, 14, 29, 31, 52, 57, 67) ставит задачу определения особенностей оказания им специализированной психиатрической помощи. Показано, что раннее выявление и лечение подобных состояний позволяет сократить сроки терапии и улучшить краткосрочный и долгосрочный прогноз заболевания как в клиническом, так и в социальном плане (4, 13, 14, 23, 31, 35, 42, 43, 52, 66). С экономической точки зрения, чему в настоящее время придается особое значение, данный подход оказывается также оправданным, особенно в долгосрочной перспективе (4).

Тактика оказания помощи в клинике первого психотического эпизода (4), наряду с возможно более ранним ее началом (сокращением времени нелеченного психоза) и проведением в наименее ограничительных условиях (предпочтение полустационарных и амбулаторных форм больничному содержанию), подразумевает комплексность вмешательства (психофармакотерапия, сочетающаяся на всем ее продолжении с психосоциальным лечением и психосоциальной реабилитацией), осуществляемого полипрофессиональной бригадой специалистов на основе принципа партнерства с пациентом. Данный подход является основополагающим как на этапе купирующей терапии, так и при проведении поддерживающего лечения.

Таким образом, выбор оптимальной терапевтической тактики (58) определяется не только спектром психотропной активности назначаемых препаратов, но и рядом других моментов. Чрезвычайно важным является влияние на нейрокогнитивный дефицит, определяемый у подавляющего числа больных шизофренией (3, 10, 16, 24, 62). Большое значение придается частоте и выраженности побочных эффектов терапии, которые все в большей степени определяют выбор назначаемого препарата (1, 2, 20). И, наконец, исходя из современных взглядов на оказание психиатрической помощи, определяющим является возможность максимально более полного восстановления социального функционирования и качества жизни больных (36, 37, 55). Кроме

того, исследования последних лет указывают на определенные нарушения в ЦНС (выявляемые с помощью методов нейровизуализации зачастую еще до первой манифестации психоза), но в то же время возможность нейропротективного действия современных препаратов, оказывающих, таким образом, профилактическое действие в отношении развития и прогрессирования заболевания (40).

Атипичные антипсихотики рассматриваются как препараты первой линии при терапии впервые возникших психотических состояний (4–7, 9, 13, 17, 19, 21, 45, 54, 61). Вместе с тем, до настоящего времени остается недостаточно разработанным вопрос о дифференцированном назначении того или иного препарата при различных синдромальных образованиях у больных с впервые возникшим психозом. При этом имеются данные о различном спектре психотропной активности, влиянии на нейрокогнитивный дефицит и, особенно, профиле побочных эффектов атипичных антипсихотиков (1, 5–7, 9, 11).

Одним из представителей этого класса психотропных средств является кветиапин (сероквель). Препарат относится к группе дибензотиазепинов (47). Он обнаруживает сродство к ряду нейротрансмиттерных рецепторов (серотониновых, допаминовых, гистаминовых, адренергических), причем по характеристикам связывания с D<sub>2</sub>-рецепторами близок к клозапину, что, возможно, объясняет некоторые клинические особенности его действия. Выявлено, что препарат в большей степени действует на лимбическую систему, чем на моторную зону коры, и обладает клозапиноподобным действием при поведенческих и биохимических тестах на животных. Существенным представляется нейропротективное действие препарата (47). Причем исследования с помощью методов нейровизуализации (PET) выявили в этом отношении значительные преимущества кветиапина по сравнению с традиционными нейролептиками. В частности, показано (34), что при выполнении когнитивных тестов получающими препарат пациентами происходит выраженная активизация специфических зон коры головного мозга («нормализующий» эффект).

В многочисленных работах показано, что препарат является эффективным антипсихотиком, оказывающим влияние как на продуктивную, так и негативную симптоматику, улучшает когнитивные функции, социальное функционирование и качество жизни больных (22, 27, 30, 46). Хотя в ряде работ указывается на высокий отсев пациентов, получающих кветиапин, вследствие его недостаточной эффективности (59, 60), авторы однако отмечают, что подобный результат может быть связан с заниженными дозами препарата (11, 59, 60): назначение кветиапина в дозах, превышающих 250 мг в сутки, позволяет значительно улучшить эффективность лечения. В связи с этим, в случаях развития острого психотического состояния рекомендуется (15, 50) быстрое, в течение 3–4 дней, повышение доз до максимальных (400 мг во второй день, 600 мг – на третий и 800 мг – на четвертый, или даже еще более быстрое: 300 мг в первый день, 600 мг – во второй и 900\* мг – на третий).

В исследованиях, специально посвященных изучению особенностей применения кветиапина у больных на начальных этапах шизофренического процесса, выявлены определенные его преимущества при назначении этой категории пациентов. Некоторые авторы рассматривают его как препарат выбора у больных с впервые развившимися психотическими состояниями (15). В частности, 12-недельная терапия кветиапином в дозе  $427 \pm 69$  мг/сут больных с первыми приступами шизофрении и расстройств шизофренического спектра позволила достичь выраженного улучшения (по шкале общего клинического впечатления) у 71% пациентов (63).

В целом, при назначении препарата отмечается достаточно быстрое наступление терапевтического ответа, в том числе регистрируемая уже с первого месяца редукция негативных расстройств (11, 12). Имеются данные об эффективности кветиапина в отношении агрессивности, враждебности, симптоматики тревоги (15). Продемонстрировано его влияние на депрессивную симптоматику у психотических больных (26). При этом следует иметь в виду, что нарушения поведения, часто сопровождающиеся агрессивными и аутоагрессивными действиями, особенно у пациентов подросткового возраста, часто служат «фасадом» депрессивных расстройств. Так, суицидальные попытки зачастую являются основной причиной обращения за психиатрической помощью в случаях впервые развившихся психозов (32, 44, 51), а раннее включение в соответствующую терапевтическую программу позволяет снизить уровень «тяжелой суицидальности» (конкретные планы и попытки). Длительность времени нелеченного психоза также коррелирует с частотой агрессивных действий пациентов, совершаемых в болезненном состоянии (65).

\* В России максимально рекомендуемые дозы не превышают 750 мг/сут; в США и Канаде – 800 мг/сут.

Выявлена возможность использования кветиапина с большим эффектом по сравнению с традиционными нейролептиками в случаях «невыраженной резистентности» (26).

Специальное исследование, посвященное оценке терапии сероквелем (кветиапином) больных с первыми психотическими эпизодами (5, 6), показало, что на этапе купирующей терапии наибольшая редукция отмечалась по фактору «возбуждение» (29,0%;  $p < 0,01$ ), что проявлялось, кроме собственно уменьшения агрессивности, враждебности, упорядочивания поведения, в улучшении комплаентности и повышении «стрессоустойчивости». Значительная положительная динамика наблюдалась и по фактору «дезорганизация мышления», особенно в отношении таких показателей, как «расстройства мышления» и «дезорientированность». Достаточно быстро удавалось достичь уменьшения остроты симптоматики, что особенно важно при проведении терапии во внебольничных условиях. Данные изменения создавали хорошую предрасположенность для проведения психосоциальных мероприятий и профилактики повторных обострений.

В целом, можно говорить о «социализирующем» эффекте препарата: даже при сохраняющейся на начальном этапе лечения галлюцинаторно-бредовой симптоматике, она теряла свою остроту, меньше сказываясь на поведении больных; улучшалось их социальное функционирование, в том числе физическая работоспособность, интеллектуальная продуктивность, расширялся круг общения. При этом следует отметить, что выраженность расстройств по фактору «параноидное поведение» также значительно уменьшалась (22,4%;  $p < 0,01$ ), однако эти изменения в первую очередь касались бредовой симптоматики и в меньшей степени распространялись на галлюцинаторную продукцию.

Последующее наблюдение за больными (6 мес.) выявило дальнейшую положительную динамику практически по всем показателям. При этом максимальная выраженность редукции расстройств отмечалась в отношении проявлений депрессии и апатии, что положительно сказывалось на функционировании пациентов (6). Следует также отметить отчетливое противорецидивное действие препарата.

Показаны преимущества кветиапина в отношении влияния на когнитивный дефицит (26). Это в значительной степени касается пациентов на начальных этапах заболевания. Так, в работе К.Р. Good и соавт. (30), посвященной оценке когнитивного функционирования получающих кветиапин больных с первым психотическим эпизодом, продемонстрирована значительная положительная динамика показателей на протяжении 2-летнего катамнеза. Выявлено существенное улучшение внимания, вербальной продуктивности и исполнительской функции в период с 6 по 12 месяцы лечения (улучшение показателей внимания отмечалось даже раньше – после 3 мес.). Таким образом, по мнению авторов, когнитивные функции пациентов на на-

чальных этапах заболевания претерпевают отчетливую положительную динамику уже в течение первого года лечения кветиапином. При этом указывается на комплексное влияние кветиапина: улучшение памяти, внимания, речевой, моторной и исполнительской функций (30, 64).

Подобные результаты получены и в отечественных исследованиях (5, 6, 12). По данным И.Я.Гуровича и соавт. (5), уже на начальном этапе лечения обнаруживались статистически значимые изменения по праксису (произвольным движениям), нейродинамике и произвольной регуляции деятельности. Оценка результатов через 6 месяцев терапии продемонстрировала дальнейшую положительную динамику всех когнитивных функций, причем улучшение показателей мышления на этом этапе достигало статистической значимости, преимущественно за счет вербального и вербально-логического мышления (6). Отмечалась тенденция к улучшению зрительной памяти. Подобные результаты позволяют говорить о гармоничном действии кветиапина на познавательные функции, что создает благоприятную почву для дальнейших лечебно-реабилитационных мероприятий.

В работе С.Н.Мосолова и С.О.Кабанова (12) показано, что при лечении сероквелом положительные результаты регистрируются уже через месяц терапии (редукция нарушений внимания, вербальной памяти, продуктивности, несколько позже – исполнительской функции). Отмечалось улучшение моторных функций, что связывается авторами, главным образом, с относительной редкостью развития и незначительной выраженностью при использовании кветиапина экстрапирамидных побочных эффектов. Кроме того, были выявлены корреляции между продуктивной и негативной симптоматикой, с одной стороны, и различными проявлениями нейрокогнитивных нарушений – с другой, хотя часть из них (зрительная память, формально-логическое мышление), по данным авторов, мало поддавались терапии и рассматривались как «стабильные проявления шизофренического дефекта».

При этом остается недостаточно понятным, возможна ли терапевтическая динамика «первичного» нейрокогнитивного дефицита или полученные результаты отражают лишь изменение когнитивной функции, обусловленной симптоматикой психоза. Некоторые авторы (56) отмечают, что данные о терапевтической динамике когнитивных нарушений при применении атипичных антипсихотиков в значительной степени обусловлены меньшей выраженностью при их использовании экстрапирамидных расстройств. С другой стороны, указывается на возможность влиять и на собственно нейрокогнитивный дефицит при шизофрении (53).

Пациенты с первым эпизодом обычно хорошо реагируют на терапию, но в значительной степени чувствительны к побочным эффектам при ее проведении (48). Это особенно важно с учетом не-

обходимости осуществления в этих случаях длительного поддерживающего лечения, требующего сочетания высокого противоречивого действия и хорошей переносимости назначаемых препаратов.

Результаты крупного европейского исследования (принимали участие медицинские центры из 10 стран), основанного на данных натуралистического наблюдения 10 972 пациентов в течение 3-летнего периода, отчетливо продемонстрировали при применении кветиапина низкую вероятность развития экстрапирамидных расстройств, прибавки веса, повышения уровня пролактина, сексуальных нарушений и эндокринных дисфункций (33). Дополнительное назначение антихолинергических средств, седативной терапии и гипнотиков также требовалось в меньшем количестве случаев по сравнению с рядом других, в том числе атипичных антипсихотиков. Эти данные подтверждаются и отечественными исследованиями (1, 2, 5, 6).

Продемонстрированы преимущества применения кветиапина у больных с выраженной экстрапирамидной симптоматикой, вызванной применением других нейролептиков (49). Лучшая переносимость препарата отмечена и при его сравнении с атипичными антипсихотиками. Так, при прямом сопоставлении кветиапина и рисперидона, в случаях использования последнего значительно чаще возникали сексуальные дисфункции (28). Назначение оланзапина чаще сопровождалось увеличением веса (39). Учитывая эти данные, некоторые авторы указывают, что выбор конкретного препарата в случаях раннего развития психоза у детей и подростков в значительной степени зависит от вероятности возникновения нежелательных явлений, в частности, экстрапирамидных расстройств, гиперседации, нарушений глюкозо-жирового обмена, прибавки веса (19).

Таким образом, кветиапин (сероквел) имеет ряд преимуществ, позволяющих рекомендовать его для применения в случаях впервые развившихся психотических состояний. В частности, следует отметить своеобразие спектра его психотропной активности, приводящее к ресоциализирующему действию препарата и позволяющее осуществлять помощь значительному числу пациентов во внебольничных условиях. Существенным преимуществом кветиапина является его хорошая переносимость, а также влияние на нейрокогнитивный дефицит и, возможно, нейропротективное действие, что особенно важно на начальных этапах заболевания. Несмотря на большую стоимость лечения препаратом по сравнению с традиционными нейролептиками, с учетом социальных преимуществ (сохранение социального и трудового статуса больных и их вклад в ВВП) и с каждым годом все более возрастающей стоимости психиатрической (особенно стационарной) помощи, применение сероквеля оказывается оправданным также и в экономическом отношении (6).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Л.Н. Особенности структуры и формирования нейроэндокринных дисфункций в процессе терапии атипичными нейролептиками (фармако-эпидемиологическое исследование) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, № 4. – С. 49–53.
2. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Комиссаров П.С., Ермолаева Л.Г. Проблема гиперпролактинемии при терапии антипсихотическими препаратами // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 1. – С. 164–169.
3. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. Соотношение нейрокогнитивного дефицита и социального функционирования у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на различных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 31–35.
4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б., Дороднова А.С., Мовина Л.Г., Белокурова Е.А. Клиника первого психотического эпизода (дневной стационар или отделение с режимом дневного стационара, профилированные для помощи больным с первым эпизодом шизофрении). Методические рекомендации. – М., 2003. – 23 с.
5. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и соавт. Помощь больным шизофренией с первыми психотическими эпизодами: применение кветиапина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – Т. 14, № 3. – С. 69–72.
6. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. и соавт. Клинико-социальная, нейрокогнитивная и фармакоэкономическая оценка терапии сероквелем больным с первым психотическим эпизодом (второй этап исследования) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – Т. 14, № 4. – С. 44–51.
7. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. и соавт. Динамика ремиссии у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством после первых психотических приступов: длительная поддерживающая терапия оланзапином // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 53–57.
8. Дороднова А.С. Возможности помощи больным с первым психотическим эпизодом во внебольничных условиях // Материалы конференции «Современные тенденции организации психиатрической помощи: клинические и социальные аспекты». – М., 2004.
9. Дороднова А.С., Мовина Л.Г., Белокурова Е.А. Опыт применения амисульприда (солиана) у больных с первыми психотическими эпизодами шизофрении на ранних этапах шизофренического процесса // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 79–81.
10. Магомедова М.В. О нейрокогнитивном дефиците и его связи с уровнем социальной компетентности у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – Т. 10, № 1. – С. 35–40.
11. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Калинин В.В., Еремин А.В., Сулимов Г.Ю. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на 5-факторную модель шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 45–51.
12. Мосолов С.Н., Кабанов С.О., Каримулаев И.А., Рывкин П.В. Динамика когнитивного дефицита у больных с первым эпизодом шизофрении и хроническим течением болезни при лечении кветиапином (сероквел) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – Приложение 1. – С. 6–11.
13. Addington J., Young J., Addington D. Social outcome in early psychosis // Psychol. Med. – 2003. – Vol. 33, N 6. – P. 1119–1124.
14. Addington J., Van Mastrigt S., Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome // Psychol. Med. – 2004. – Vol. 34, N 2. – P. 277–284.
15. Arango C., Bobes J. Managing acute exacerbation of schizophrenia: focus on quetiapine // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20, N 5. – P. 19–26.
16. Bellack A.S., Morrison R.L., Wixted J.T., Mueser K.T. An analysis of social competence in schizophrenia // Br. J. Psychiatry. – 1990. – Vol. 156, June. – P. 809–818.
17. Bradford D.W., Perkins D.O., Lieberman J.A. Pharmacological management of first episode schizophrenia and related nonaffective psychoses // Drugs. – 2003. – Vol. 63, N 21. – P. 2265–2283.
18. Bryden K.E., Carrey N.J., Kutcher S.P. Update and recommendation for the use of antipsychotics in early-onset psychoses // J. Child Adolesc. Psychopharmacol. – 2001. – Vol. 11, N 2. – P. 113–130.
19. Bryden K.E., Gardner D.M., Kopala L.C. First episode psychosis: early intervention strategies with second-generation antipsychotic medication // Int. J. Pract. – 2003. – Vol. 57, N 6. – P. 513–518.
20. (Chue P., Welch R.) Чу П., Вельх Р. Исследование метаболических эффектов антипсихотических средств у больных шизофренией // Метаболические побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии. – М., 2003. – С. 15–18.
21. Correl C.U., Leucht S., Kane J.M. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies // Am. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 161, N 3. – P. 414–425.
22. DeQuardo J.R., Tandon R. Do atypical antipsychotic medications favorably alter the long-term course of schizophrenia // J. Psychiatr. Res. – 1998. – Vol. 32, N 3–4. – P. 229–242.
23. Drake R.J., Lewis S.W. Early detection of schizophrenia // Curr. Opin. Psychiatry. – 2005. – Vol. 18, N 2. – P. 147–150.
24. Dworkin R.H., Lenzenweger M.F., Moldin S.O. et al. A multidimensional approach to the genetics of schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 1988. – Vol. 145, N 9. – P. 1077–1083.
25. Dworkin R.H. Patterns of sex differences in negative symptoms and social functioning consisted with separate dimension of schizophrenic psychopathology // Am. J. Psychiatry. – 1990. – Vol. 147, N 3. – P. 347–349.
26. Emsley R., Oosthuizen P. The new evolving pharmacotherapy of schizophrenia // Psychiatr. Clin. North Am. – 2003. – Vol. 26, N 1. – P. 141–163.
27. Emsley R., Oosthuizen P. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2004. – Vol. 7, N 2. – P. 219–238.
28. Gafoor R., Craig T., Power P. et al. A comparative study of quetiapine and risperidone in patients with first-episode psychosis // Poster presentation at the 18<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology, Amsterdam, the Netherlands, 22–26 October, 2005.
29. Garety P.A., Craig T.K., Dunn G. et al. Specialized care for early psychosis: symptoms, social functioning and patient satisfaction: randomized controlled trial // Br. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 188, Jan. – P. 37–45.
30. Good K.P., Kiss I., Buiteman C. et al. Improvement in cognitive functioning in patients with first-episode psychosis during treatment with quetiapine: an interim analysis // Br. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 43, Suppl. – P. s45–s49.
31. Haan L., Linszen D.H., Lenior M.E. et al. Duration of untreated psychosis and outcome of schizophrenia: delay in intensive psychosocial treatment versus delay in treatment with antipsychotic medication // Schizophr. Bull. – 2003. – Vol. 29, N 2. – P. 341–348.
32. Harkavy-Friedman J.M. Can early detection of psychosis prevent suicidal behavior? // Am. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 163, N 5. – P. 768–770.
33. Haro J.M., Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) Study: implication for the treatment of schizophrenia // CNS Drugs. – 2006. – Vol. 20, N 4. – P. 293–301.
34. Jones H.M., Brammer M.J., O'Toole M. et al. Cortical effects of quetiapine in first-episode schizophrenia: a preliminary functional magnetic resonance imaging study // Biol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 56. – P. 938–942.
35. Kasper S. First-episode schizophrenia: the importance of early intervention and subjective tolerability // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Vol. 60, Suppl. 23. – P. 5–9.
36. Katschnig H. How useful is the concept of quality of life in psychiatry? // Current Opinion in Psychiatry. – 1997. – Vol. 10. – P. 337–345.
37. Katschnig H., Freeman H., Sartorius N. (Eds.). Quality of life in mental disorders. – Chichester, 1997.
38. 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.
39. Lieberman J., McEvoy J.P., Perkins D. et al. // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2005. – Vol. 15. – P. S526.
40. Lieberman J.A. Preventing clinical deterioration in the course of schizophrenia: the potential for neuroprotection // CNS Spectr. – 2006. – Vol. 11, Suppl. 4. – P. 1–13.
41. Malla A., Norman R., Joober R. First-episode psychosis, early intervention, and outcome: what have we learned? // Can. J. Psychiatry. – 2005. – Vol. 50, N 12. – P. 881–891.
42. Malla A., Norman R., Schmitz N. et al. Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study // Psychol. Med. – 2006. – Vol. 36, N 5. – P. 649–658.
43. Melle I., Haahr U., Friis S. et al. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis – effects on baseline social functioning and quality of life // Acta Psychiatr. Scand. – 2005. – Vol. 112, N 6. – P. 469–473.
44. Melle I., Johannstn J.O., Friis S. et al. Early detection of the first episode of schizophrenia and suicidal behavior // Am. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 163, N 5. – P. 800–804.
45. Meltzer H.Y. Beyond control of acute exacerbation: enhancing effective and cognitive outcomes // CNS Spectr. – 2003. – Vol. 8, N 11

(Suppl. 2). – P. 16–18.

46. Misra L.K., Erpenbach J.E., Hamlyn H. Quetiapine: a new atypical antipsychotic // *S. D. J. Med.* – 1998. – Vol. 51, N 6. – P. 189–193.

47. Nemeroff C.B., Kinkead B., Goldstein J. Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63, Suppl. 13. – P. 5–11.

48. Ohlsen R.I., O'Tolle M.S., Purvis R.G. Clinical effectiveness in first episode patients // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14, Suppl. 4. – P. 445–451.

49. Pacheco N.B.V., Gonzales M.A.L., Carasco M.M. Utility of quetiapine in tardive dyskinesia // *Actas Esp. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 31, N 6. – P. 347–352.

50. (Pae C.-U., Kim T.-S., Kim J.-J. et al.) Пе К.-У., Ким Т.-С., Ким Дж.-Дж. и соавт. Сравнение быстрого и традиционного вариантов наращивания доз кветиапина (сероквеля) при обострении шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2006. – Т. 16, № 2. – С. 52–55.

51. Payne J., Malla A., Norman R. et al. Status of first-episode psychosis patients presenting for routine care a defined catchment area // *Can. J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 51, N 1. – P. 42–47.

52. Preston N.J., Stirling M.L., Perera K. et al. A statewide evaluation system for early psychosis // *Aust. N. Z. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 37, N 4. – P. 421–428.

53. Purdon S.E., Jones B.D., Strip E. et al. Neuropsychological change in early phase of schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 57. – P. 249–258.

54. Rummel C., Hamann J., Kissling W., Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003 (4): CD 004410.

55. (Sartorius N.) Сарториус Н. Обращение к читателям // *Общие вопросы психиатрии.* – 1998. – № 1. – С. 4.

56. Sharma T., Mockler D. The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18, Suppl. 1. – P. 12–19.

57. Singh S.P., Grange T. Measuring pathways to care in first-episode psychosis: a systematic review // *Schizophr. Res.* – 2006. – Vol. 81, N 1. – P. 75–82.

58. Sprague D.A., Loewen P.S., Raymond C.B. Selection of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia // *Ann. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 38, N 2. – P. 313–319.

59. Srisurapanont M., Disayavanish C., Taimkaew K. Quetiapine for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – Vol. 3. – CD000967.

60. Srisurapanont M., Maneeton B., Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004. – Vol. 2. – CD000967.

61. Stahl S.M., Grady M.M. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 11, N 3. – P. 313–327.

62. Strauss J.S., Carpenter W.T., Bartko J.J. The diagnosis and understanding of schizophrenia; part III; speculation on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs // *Schizophr. Bull.* – 1974. – Vol. 1, N 1. – P. 61–69.

63. 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.

64. Velligan D.I., Newcomer J., Pultz J. et al. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol // *Schizophr. Res.* – 2002. – Vol. 53. – P. 239–248.

65. Verma S., Poon L.Y., Subramaniam M., Chong S.A. Aggression in Asian patients with first-episode psychosis // *Int. J. Soc. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 51, N 4. – P. 365–371.

66. Wunderink A., Niehuis F.J., Sytama S., Wiersma D. Treatment delay and response in first episode psychosis // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2006. – Vol. 113, N 44. – P. 332–339.

67. Yung A.R., Organ B.A., Harris M.G. Management of early psychosis in a generic adult mental health service // *Aust. N. Z. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 37, N 4. – P. 429–436.