

Влияние адъювантного применения пароксетина на антипсихотическую эффективность галоперидола при лечении пациентов с обострением параноидной шизофрении

М.Ю. Попов

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В.М. Бехтерева

Резюме. Исследовалось влияние адъювантного применения пароксетина на показатели антипсихотической эффективности галоперидола при лечении пациентов с обострением параноидной шизофрении. Пациенты получали галоперидол в комбинации с пароксетином (25 пациентов), галоперидол в виде монотерапии (26 пациентов), либо арипипразол (26 пациентов) в течение 6 недель. Было показано, что пароксетин нивелирует основные преимущества галоперидола, которые в острой фазе лечения выгодно отличают его от атипичных антипсихотических средств (быстрое воздействие на позитивные симптомы и проявления враждебности/возбуждения, предсказуемость ответа на терапию). Полученные данные свидетельствуют, что адъювантное применение пароксетина не может рассматриваться в качестве стратегии оптимизации терапии обострения параноидной шизофрении галоперидолом.

Ключевые слова: шизофрения, обострение, эффективность, пароксетин, галоперидол, арипипразол.

The influence of adjunctive use of paroxetine on antipsychotic efficacy of haloperidol in patients with acute episode of paranoid schizophrenia

M.Y. Popov

St.-Petersburg V.M. Bekhterev psychoneurological research institute

Summary. The influence of adjunctive use of paroxetine on antipsychotic efficacy of haloperidol in patients with acute episode of paranoid schizophrenia was studied. Patients received either combination of haloperidol with paroxetine (25 subjects), or haloperidol as monotherapy (26 subjects), or aripiprazole (26 subjects) during 6 weeks. It was demonstrated that paroxetine determined disappearance of clinical advantages of haloperidol over atypical antipsychotic observed in the acute phase of treatment (rapid onset of therapeutic effect towards positive symptoms and symptoms of hostility/excitement, predictability of response) Results of the study suggest that adjunctive use of paroxetine cannot be viewed as the strategy of treatment optimization in patients with acute episodes of paranoid schizophrenia treated with haloperidol.

Key words: schizophrenia, acute episode, efficacy, paroxetine, haloperidol, aripiprazole.

Введение. Применение антипсихотических препаратов в сочетании с антидепрессантами является одним из наиболее распространенных вариантов комбинированной терапии, встречающихся в психиатрической практике [1, 2, 6]. Основная причина этого заключается в высокой частоте сосуществования депрессивных и психотических расстройств при различной психической патологии. Формальная оценка структурных отношений этих расстройств в качестве «коморбидных» нередко приводит к одновременному назначению антидепрессивных и антипсихотических средств.

При шизофрении широкому применению антидепрессантов на фоне антипсихотической терапии способствует высокий удельный вес депрессивных нарушений в клинической картине. Согласно современному представлению аффективные (в первую очередь депрессивные, а также тревожные) расстройства составляют самостоятельный кластер симптомов шизофрении и ставятся в один ряд с позитивными, негативными и когнитивными нарушениями. Более того, существует точ-

ка зрения, согласно которой депрессия является «осевым» расстройством в психопатологической структуре шизофрении [3, 11]. Действительно, депрессивные симптомы могут наблюдаться на всех этапах болезни: в продромальном периоде, в инициальной фазе, при острых психотических эпизодах и в стадии ремиссии. Причем степень выраженности депрессивных нарушений может колебаться от стертых и не имеющих существенной клинической значимости симптомов до развернутых, выступающих в клинической картине на первый план проявлений, приближающихся по своим характеристикам к синдромным образованиям. При обострении психоза представленность депрессивных расстройств зависит от психопатологической структуры состояния, достигая максимальной выраженности при шизоаффективных приступах. Вне острого психотического эпизода депрессивные симптомы, как известно, могут проявляться в виде постпсихотической (постшизофренической) депрессии или входить в структуру негативного симптомокомплекса.

С указанных позиций адъювантное применение антидепрессантов выглядит обоснованным на разных этапах лечения шизофрении. В то же время если при проведении поддерживающей терапии в ремиссии комбинированное применение антипсихотической и антидепрессивной терапии на сегодняшний день вполне может рассматриваться в качестве стандартной терапевтической тактики, то назначение антидепрессантов на этапе обострения заболевания, как правило, рассматривается за рамками «хорошей клинической практики» ввиду опасений эксацербации психоза.

Вместе с тем, подобные опасения обязаны в основном эффектам «классических» антидепрессантов (ингибиторов МАО и трициклических соединений), в то время как данные относительно «новых» препаратов, обладающих избирательной нейрорхимической активностью, зачастую противоречивы [7, 13, 16].

Неоднозначный характер носит и направленность нейрорхимических эффектов нейролептиков и антидепрессантов. С одной стороны, основным нейрорхимическим эффектом антидепрессивных средств является моноаминопозитивное действие, а нейролептиков — моноаминонегативное, что определяет вероятность развития антагонистических взаимоотношений между препаратами и может действительно вносить свой вклад в повышение риска эксацербации психоза. С другой стороны, современные представления о действии антидепрессантов позволяют рассматривать их с позиций не прямых антагонистов дофаминергической передачи, поскольку увеличение концентрации серотонина в синаптических образованиях мозга вторично вызывает снижение высвобождения дофамина. Подобный механизм теоретически может определять способность антидепрессантов оказывать потенцирующее действие на основной нейрорхимический эффект антипсихотических препаратов, состоящий в антидофаминергической активности. Кстати, подтверждением возможного синергизма между этими классами препаратов является хорошо известная способность ряда антидепрессантов вызывать, подобно антипсихотическим средствам, экстрапиримидные побочные эффекты [9].

Таким образом, теоретической предпосылкой применения антидепрессантов при терапии шизофрении является их потенциальная способность изменять характер внутрицентральных серотонно-дофаминовых взаимодействий, дисрегуляция которых рассматривается в качестве одного из основных нейрорхимических звеньев патогенеза заболевания [12].

Гетерогенность антидепрессантов по механизму нейрорхимического действия открывает значительные возможности для выбора препарата, наиболее «подходящего» для адъювантного назначения при лечении шизофрении. При этом во избежание трудно прогнозируемых изменений терапевтической эффективности и/или безопасности необходимо, чтобы нейрорхимические механизмы действия базового и адъювантного препаратов «пересекались» в как можно меньшей степени.

С указанных позиций оправданной представляется комбинация антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) с теми антипсихотическими препаратами, у которых способность блокировать серотониновые рецепторы отсутствует полностью либо выражена минимально. К подобным соединениям относятся в первую очередь типичные нейролептики: бутирофеноны (галоперидол), пиперазиновые производные фенотиазина (трифлуоперазин), бензамиды (сульпирид, тиапридал). При проведении базовой терапии указанными препаратами серотонинергические структуры мозга, нейрорхимические изменения в которых обеспечивают терапевтическое действие СИОЗС, могут оставаться относительно интактными [2]. Поэтому при адъювантном назначении СИОЗС на фоне приема перечисленных нейролептиков можно ожидать наиболее адекватного развития желательных клинических эффектов антидепрессантов.

Основной терапевтической «мишенью» для антипсихотических препаратов типичного ряда, безусловно, является острая психотическая симптоматика. Исходя из изложенного, была сформулирована **цель исследования**: изучить влияние адъювантного применения пароксетина на показатели антипсихотической эффективности галоперидола при терапии пациентов с обострением параноидной шизофрении.

Выбор галоперидола в качестве препарата базовой терапии был обусловлен его «эталонной» антипсихотической активностью. Пароксетин был выбран с учетом характера неспецифических эффектов СИОЗС: при терапии пациентов с обострением шизофрении положительное значение могут иметь присущие пароксетину седативные свойства [4, 5]. Если в качестве «золотого стандарта» антипсихотической эффективности может рассматриваться галоперидол, то с точки зрения «широты» терапевтического действия (в том числе в направлении негативных и аффективных симптомов) подобными эталонными средствами на сегодняшний день являются антипсихотические препараты атипичного ряда. Поэтому в качестве препарата сравнения в настоящем исследовании использовался арипипразол, выбор которого был обусловлен прежде всего минимальной выраженностью экстрапиримидных побочных эффектов [14].

Материал и методы. В исследование включались пациенты с диагнозом «параноидная форма шизофрении» (в соответствии с критериями диагностической рубрики F 20.0 МКБ-10). Основным критерием включения являлось наличие обострения психоза с оценкой не менее 70 баллов по Шкале PANSS [8] до начала терапии. Не включались пациенты с первым эпизодом шизофрении. Кроме того, критериями исключения являлись указания на наличие декомпенсированных сопутствующих соматических заболеваний, клинически значимой артериальной гипотензии, тяжелых лекарственных аллергических реакций, зависимости от алкоголя или психоактивных веществ, высокий

	Галоперидол + пароксетин (n=25)	Галоперидол (n=26)	Арипипразол (n=26)
Пол 1			
Женщины/мужчины	24(96,0%)/1(4,0%)	22(84,6%)/4(15,4%)	24(92,3%)/2(7,7%)
Возраст, лет 2			
Среднее (ст. откл.)	36,16(8,82)	38,04(10,77)	33,96(8,87)
Медиана	36,0	36,0	33,5
Мин.-макс.	19–55	21–67	22–53
Возраст начала болезни, лет 2			
Среднее (ст. откл.)	26,76(6,13)	27,08(7,36)	25,31(6,24)
Медиана	26,0	24,5	24,5
Мин.-макс.	17–39	18–48	17–37
Длительность болезни, лет 2			
Среднее (ст. откл.)	9,40(6,34)	10,96(8,52)	8,65(7,09)
Медиана	8,0	10,5	6,0
Мин.-макс.	2–26	1–37	2–32

Примечание. При проведении сравнений терапевтических групп применялись следующие непараметрические методы:

1 — критерий χ -квадрат;

2 — тест Манна-Уитни.

Все различия между группами статистически незначимы.

Показатель	Галоперидол + пароксетин (n=25)	Галоперидол (n=26)	Арипипразол (n=26)
Сумма PANSS	87,56(6,02)	88,54(5,37)	90,50(4,37)
Позитивная субшкала	20,00(2,47)	20,27(2,41)	20,54(2,21)
Негативная субшкала	24,48(3,42)	25,81(3,18)	26,54(2,87)
Субшкала общ. псих.	43,08(4,70)	42,46(4,60)	43,42(4,46)
Позитивный фактор	24,24(3,54)	24,46(2,93)	25,19(2,91)
Негативный фактор	23,52(3,11)	24,42(2,77)	25,27(2,24)
Фактор дезорг. мышл.	24,32(2,06)	24,46(2,21)	24,35(1,98)
Фактор вражд./возб.	7,88(1,45)	8,08(1,76)	8,19(1,96)
Фактор тревоги/депр.	7,60(3,27)	7,12(3,05)	7,50(2,55)

Примечание. В табл. представлены средние значения (в скобках — стандартные отклонения). Для выявления межгрупповых различий применялся анализ Kruskal-Wallis ANOVA: вид терапии — независимая переменная (фактор), соответствующий показатель шкалы — зависимая переменная.

Все различия статистически незначимы.

риск суицидального или агрессивного поведения, период беременности или лактации.

После отмены предшествующей антипсихотической терапии пациенты в случайном порядке распределялись в одну из трех терапевтических

групп: галоперидол (20 мг в сутки) в сочетании с пароксетином (40 мг в сутки), галоперидол (20 мг в сутки), арипипразол (20 мг в сутки). Препараты назначались перорально. Длительность исследования составляла 6 недель.

Эффективность терапии оценивалась по Шкале PANSS. Оценка проводилась до начала лечения и по завершении 2-й, 4-й и 6-й недель терапии. В качестве основных параметров антипсихотической эффективности рассматривались показатели динамики суммарной оценки Шкалы PANSS, ее позитивной субшкалы, позитивного фактора и фактора враждебности/возбуждения [10] по сравнению с исходным уровнем.

В случаях преждевременного исключения пациента из исследования применялась методика LOCF (Last Observation Carried Forward) — замещение отсутствующей оценки последней из выполненных [15].

При обработке данных применялись непараметрические статистические методы. Межгрупповые сравнения шкальных оценок проводились посредством дисперсионного анализа (Kruskal-Wallis ANOVA) с *post hoc* сравнениями по критерию Манна-Уитни. Кроме того, применялся корреляционный анализ (метод Спирмена) и тест Хи-квадрат. Для всех тестов был установлен порог статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты. Всего в исследование было включено 77 пациентов. Комбинацию галоперидола с пароксетином получали 25 пациентов, монотерапию галоперидолом и арипипразолом — по 26 пациентов. Терапевтические группы не различались по основным клинко-демографическим показателям (табл. 1), а также по исходным оценкам Шкалы PANSS (табл. 2).

Полностью 6 недель терапии завершили 62 пациента (80,5 %). Преждевременно выбыли из исследования 6 пациентов (24,0 %), принимавших комбинацию галоперидола и пароксетина, 4 пациента (15,4 %), получавших галоперидол в виде монотерапии, и 5 пациентов (19,2 %), лечившихся арипипразолом. По количеству преждевременно завершивших участие в исследовании пациентов значимых различий между группами не было. Всем преждевременно выбывшим пациентам проводилась заключительная оценка. Таким образом, данные всех пациентов, принимавших участие в исследовании, были включены в статистический анализ (N=77).

Вместе с тем в группе пациентов, получавших галоперидол с пароксетином, 4 пациента были исключены из исследования до завершения 2-й недели терапии в связи с недостаточной эффективностью, в то время как в других группах выбывших из исследования на раннем этапе по этой причине не было. При этом отличия комбинированной терапии от монотерапии галоперидолом и арипипразолом по частоте раннего выбывания в связи с неэффективностью были статистически значимыми (в обоих случаях Хи-квадрат=3,87, $p=0,049$).

Динамика изучаемых показателей (суммарной оценки Шкалы PANSS, позитивной субшкалы, позитивного фактора и фактора враждебности/возбуждения) относительно исходного уровня в трех терапевтических группах отражена на рис. 1–4.

По данным анализа Kruskal-Wallis ANOVA отмечены статистически значимые межгруппо-

вые различия по динамике суммарной оценки Шкалы PANSS на 2-й неделе ($H(2, N=77)=9,550$, $p=0,008$), позитивной субшкалы на 2-й неделе ($H(2, N=77)=12,169$, $p=0,002$) и на 4-й неделе ($H(2, N=77)=7,875$, $p=0,020$), позитивного фактора на 2-й неделе ($H(2, N=77)=11,117$, $p=0,004$) и на 4-й неделе ($H(2, N=77)=10,672$, $p=0,005$) и фактора враждебности/возбуждения на 2-й неделе ($H(2, N=77)=12,905$, $p=0,002$), 4-й неделе ($H(2, N=77)=8,286$, $p=0,016$) и 6-й неделе ($H(2, N=77)=6,144$, $p=0,046$). Кроме того, отмечены различия на уровне тенденции к статистической значимости по суммарному баллу Шкалы PANSS на 4-й неделе ($H(2, N=77)=4,890$, $p=0,087$).

При проведении *post hoc* сравнений было выявлено значимое превосходство монотерапии галоперидолом над комбинацией галоперидола с пароксетином и арипипразолом по динамике суммарного балла Шкалы PANSS на 2-й неделе ($Z=-2,553$, $p=0,011$ и $Z=-2,745$, $p=0,006$ соответственно), позитивной субшкалы на 2-й неделе ($Z=-2,826$, $p=0,005$ и $Z=-3,157$, $p=0,002$) и на 4-й неделе ($Z=-2,534$, $p=0,011$ и $Z=-1,995$, $p=0,046$), позитивного фактора на 2-й неделе ($Z=-2,760$, $p=0,006$ и $Z=-2,946$, $p=0,003$) и на 4-й неделе ($Z=-2,826$, $p=0,005$ и $Z=-2,279$, $p=0,023$) и фактора враждебности/возбуждения на 2-й неделе ($Z=-2,958$, $p=0,003$ и $Z=-3,093$, $p=0,002$) и на 4-й неделе ($Z=-2,638$, $p=0,008$ и $Z=-2,205$, $p=0,027$). По влиянию на фактор враждебности/возбуждения на 6-й неделе галоперидол значимо превосходил комбинацию галоперидола с пароксетином ($Z=-2,346$, $p=0,019$) и на уровне тенденции — арипипразол ($Z=-1,711$, $p=0,087$). На 4-й неделе галоперидол на уровне тенденции к статистической значимости превосходил комбинацию галоперидола с пароксетином ($Z=-1,950$, $p=0,051$) и арипипразол ($Z=-1,684$, $p=0,092$) по динамике суммарной оценки Шкалы PANSS.

В табл. 3 представлены коэффициенты ранговой корреляции, отражающие связи между изменениями суммарного балла Шкалы PANSS при различной продолжительности лечения.

Результаты корреляционного анализа показали, что при комбинированной терапии галоперидолом и пароксетином отсутствовала статистически значимая корреляция динамики Шкалы PANSS на 2-й неделе с показателями на 4-й и на 6-й неделях, а при применении арипипразола — между показателями на 2-й и 6-й неделях лечения. При монотерапии галоперидолом все показатели были положительно связаны между собой на статистически значимом уровне.

Обсуждение. Сравнение клинко-демографических характеристик пациентов трех терапевтических групп указывает на отсутствие статистически значимых различий. Отсутствуют межгрупповые различия и по исходным показателям Шкалы PANSS: суммарному баллу, оценкам по всем субшкалам и факторам. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости исследуемых групп.

В качестве показателей антипсихотической эффективности нами рассматривались четыре параметра: динамика суммарной оценки Шкалы

Рис. 1. Динамика суммарной оценки шкалы PANSS в трех терапевтических группах

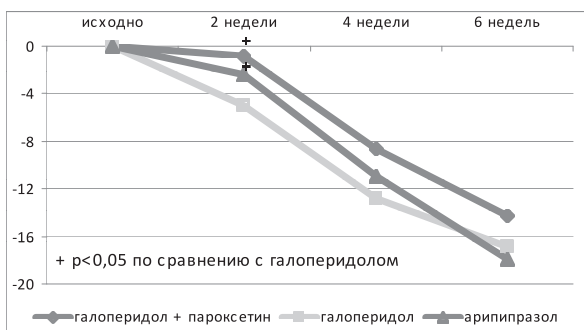


Рис. 3. Динамика показателей позитивного фактора в трех терапевтических группах

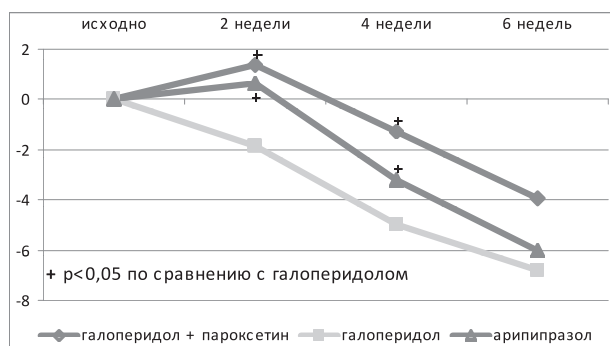


Рис. 2. Динамика показателей позитивной субшкалы в трех терапевтических группах

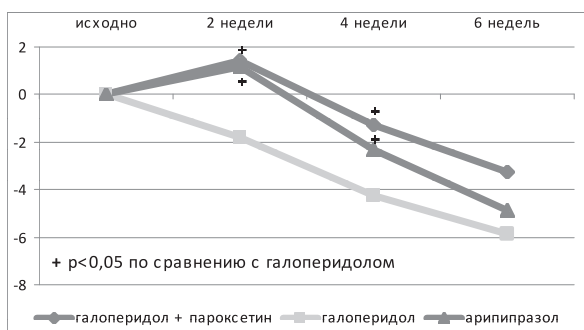


Рис. 4. Динамика показателей фактора враждебности/возбуждения в трех терапевтических группах

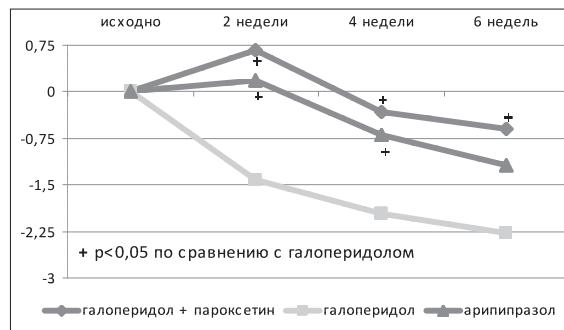


Таблица 3. Корреляционные связи динамики суммарной оценки Шкалы PANSS при различной продолжительности лечения в трех терапевтических группах

Пункты шкалы	Галоперидол + пароксетин (n=25)	Галоперидол (n=26)	Арипипразол (n=26)
2-я неделя — 4-я неделя	0,28	0,72 *	0,64 *
2-я неделя — 6-я неделя	0,18	0,59 *	0,27
4-я неделя — 6-я неделя	0,64 *	0,86 *	0,78 *

Примечание. В таблице представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

* Статистически значимые коэффициенты корреляции (при $p < 0,05$).

PANSS, позитивной субшкалы, позитивного фактора и фактора враждебности/возбуждения. При этом динамика суммарного балла Шкалы PANSS дает самое общее представление о терапевтическом действии, тогда как более специфичным отражением антипсихотической активности (т.е. влияния терапии на продуктивные расстройства) являются показатели динамики позитивной субшкалы и позитивного фактора. Кроме того, с учетом особенностей исследуемой популяции (пациенты с обострением шизофрении), важным показателем основного терапевтического потенциала базовой антипсихотической терапии может считаться степень ее влияния на проявления психомоторного возбуждения, агрессии, импульсивности, враждебности.

Указанная симптоматика нередко занимает центральное положение в клинической картине обострения шизофрении, являясь наряду с позитивными нарушениями основной мишенью терапевтического воздействия. Тем самым динамика фактора враждебности/возбуждения может рассматриваться в качестве еще одного показателя основного эффекта антипсихотической терапии.

По итогам 6-недельного лечения комбинация галоперидола с пароксетином значимо не отличается от других вариантов терапии по влиянию на суммарную оценку Шкалы PANSS. Эти данные, казалось бы, позволяют сделать вывод, что адъювантное применение пароксетина не снижает общую терапевтическую эффективность галопе-

ридола. Однако сравнительный анализ динамики суммарного балла Шкалы PANSS при меньшей продолжительности терапии свидетельствует о превосходстве монотерапии галоперидолом над комбинацией галоперидола с антидепрессантом (на 2-й неделе — значимом, на 4-й — на уровне тенденции к статистической значимости).

По влиянию на показатели позитивной субшкалы, позитивного фактора и фактора враждебности/возбуждения комбинация галоперидола с пароксетином уступает монотерапии галоперидолом на всем протяжении 6-недельного исследования. При этом, за исключением различий по позитивной субшкале и позитивному фактору на 6-й неделе, все различия между двумя терапевтическими схемами статистически значимы. Причем статистическая значимость различий между комбинацией галоперидола с пароксетином и монотерапией галоперидолом по влиянию на перечисленные показатели превосходит значимость различий по динамике суммарной оценки Шкалы PANSS. Исходя из этого, логично предположить, что снижение общего терапевтического потенциала галоперидола при адъювантном применении пароксетина во многом (если не полностью) определяется именно снижением эффективности терапии в отношении позитивной симптоматики и проявлений враждебности/возбуждения.

Как следует из полученных данных, наибольшее число межгрупповых различий наблюдается на 2-й неделе терапии, когда к тому же отмечается и их максимальная статистическая значимость (т.е. наименьшая вероятность нулевой гипотезы); к окончанию же исследования различия становятся менее значимыми. Более того, только на 2-й неделе исследования отмечается разнонаправленная динамика рассматриваемых симптомокомплексов в зависимости от терапии: при комбинированном применении галоперидола и пароксетина показатели увеличиваются, а при монотерапии галоперидолом — снижаются. Все это говорит о том, что негативное влияние пароксетина на эффективность галоперидола в отношении позитивных симптомов и враждебности/возбуждения в наибольшей степени выражено в первые недели лечения, а по мере его продолжения постепенно уменьшается. На это же указывают и более высокие показатели выбывания из исследования на ранних этапах в связи с недостаточной эффективностью (экзацербацией психотической симптоматики) при адъювантном применении пароксетина.

При сравнении динамики исследуемых показателей под влиянием комбинации галоперидола с пароксетином и арипипразола наблюдается отсутствие статистически значимых различий на всем протяжении лечения. При этом полностью совпадает и направленность динамики, в том числе увеличение большинства показателей на 2-й неделе с последующей редукцией. В свою очередь арипипразол на 2-й и 4-й неделях лечения (как и комбинация галоперидола с пароксетином) по воздействию на показатели антипсихотической эффективности значимо уступает монотерапии галоперидолом.

Полученные данные свидетельствуют, что, во-первых, галоперидол превосходит арипипразол по скорости реализации основного терапевтического эффекта, и, во-вторых, что адъювантное применение пароксетина существенно снижает антипсихотический потенциал галоперидола (по крайней мере, в течение первых недель терапии). При этом клиническая эффективность комбинированной терапии галоперидолом и пароксетином на ранних этапах лечения становится сопоставимой с действием арипипразола.

В контексте известных преимуществ типичных нейролептиков над препаратами атипичного ряда при проведении купирующей терапии снижение антипсихотической эффективности в начале лечения представляется крайне нежелательным. Тем самым можно утверждать, что адъювантное применение пароксетина лишает галоперидол его основного преимущества как средства быстрого и мощного терапевтического воздействия в отношении острой психотической симптоматики.

Результаты корреляционного анализа показывают, что на фоне комбинированного применения галоперидола и пароксетина изменение суммарного балла Шкалы PANSS ко 2-й неделе лечения не коррелирует с его динамикой к 4-й и 6-й неделям, в отличие от монотерапии галоперидолом, при которой показатели динамики суммарной оценки Шкалы PANSS при различной продолжительности лечения положительно связаны между собой на статистически значимом уровне. При терапии арипипразолом отсутствует значимая связь между показателями динамики суммарного балла Шкалы PANSS на 2-й и 6-й неделях лечения. Эти данные, с одной стороны, подтверждают клинические наблюдения о менее предсказуемом характере терапевтического ответа при применении атипичных антипсихотических препаратов по сравнению с нейролептиками первой генерации и, с другой стороны, свидетельствуют, что пароксетин нивелирует и это преимущество галоперидола перед арипипразолом.

Таким образом, полученные результаты подтверждают превосходство типичных нейролептиков над препаратами атипичного ряда при проведении купирующей терапии. Адъювантное применение пароксетина нивелирует основные преимущества галоперидола, применяемого в качестве средства базовой терапии обострения шизофрении (быстрота и выраженность антипсихотического действия, а также предсказуемость терапевтического ответа).

При планировании исследования выбор средств базовой нейролептической и адъювантной антидепрессивной терапии основывался на стремлении по возможности избежать фармакодинамических взаимодействий, имеющих антагонистический характер. Для этого наряду с галоперидолом, не оказывающим существенного влияния на серотонинергическую нейротрансмиттерную систему, был выбран серотонинергический антидепрессант — пароксетин. Тем не менее полученные результаты свидетельствуют, что избежать формирования антагонистических отношений между препарата-

ми, по крайней мере, в течение первых недель их комбинированного применения, полностью не удастся. Это может быть связано с тем, что функциональный антагонизм антипсихотических и антидепрессивных средств отмечается преимущественно в отношении их острых эффектов (соответственно моноаминонегативного и моноаминопозитивного), что и должно проявляться в основном в начале терапии. Именно этот механизм может лежать в основе снижения антипсихотической эффективности галоперидола под влиянием пароксетина. К тому же существование сложных и не до конца изученных взаимоотношений между дофамин- и серотонинергическими структурами головного мозга усугубляет непредсказуемость эффектов пароксетина, обладающего серотонинопозитивным действием, на фоне «повсеместной» блокады дофаминовых рецепторов галоперидолом. Следует также иметь в виду, что вне зависимости от выбора препаратов терапевтический потенциал комбинации нейролептика и антидепрессанта может

зависеть от сохранности механизмов внутрицентральных серотонин-дофаминовых взаимодействий (Козловский В.Л., Незнанов Н.Г., 2008). В любом случае вопросы, связанные с комбинированным применением антипсихотических и антидепрессивных препаратов, несомненно, требуют дальнейшего изучения.

Выводы

Адьювантное применение пароксетина снижает антипсихотический потенциал галоперидола при терапии пациентов с обострением параноидной шизофрении.

Негативный эффект пароксетина выражен максимално на 2-й неделе терапии, а по мере ее продолжения постепенно редуцируется.

Адьювантное действие пароксетина нивелирует предсказуемость терапевтического ответа при применении галоперидола в качестве средства базовой терапии обострения параноидной шизофрении.

Литература

1. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения. *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2001. — №3 (1). — С. 4–8.
2. Козловский В.Л., Незнанов Н.Г. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами: рациональность, стратегия, тактика (сообщение 2). — *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2008. — № 4. — С. 4–7.
3. Мазо Г.Э. Депрессивные нарушения в клинике эндогенных психозов (клинико-фармакотерапевтическое исследование). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — СПб. — 2005.
4. Максимов В.И. Пароксетин и его место среди препаратов для лечения депрессий и других состояний. Современная терапия психических расстройств. — 2008. — 2. — С. 36–9.
5. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — Медицинское информационное агентство. СПб. — 1995.
6. Незнанов Г.Г. Нейропсихотропные препараты. — М. — 1995. — С. 48–55.
7. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 2005; 6: 132–91.
8. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Rating manual*. New York, 1986.
9. Lane R.M. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *Psychopharmacol*, 1998; 12 (2): 192–214.
10. Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*, 1997; 58: 538–46.
11. Mulholland C., Cooper S. The symptom of depression in schizophrenia and its management. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2000; 6: 169–77.
12. Richtand M., Welge A., Logue D., Keck Pe R., Strakowski M., McNamara K. Dopamine and serotonin receptor binding and antipsychotic efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 2007; 32 (8): 1715–26.
13. Silver H., Nassar A., Aharon N., Kaplan A. The onset and time course of response of negative symptoms to add-on fluvoxamine treatment. *Int Clin Psychopharmacol*, 2003; 18: 87–92.
14. Swainston Harrison T., Perry C.M. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*, 2004; 64 (15): 1715–36.
15. Waladkhani R. *Conducting Clinical Trials. A Theoretical and Practical Guide*, 2008.
16. Whitehead C., Moss S., Cardno A., Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2004.

Сведения об авторе

Попов Михаил Юрьевич — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинико-экспериментальных исследований новых психотропных средств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института имени В.М. Бехтерева. E-mail: popovmikhail@mail.ru