

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. В.М. БЕХТЕРЕВА

Утверждено к печати
решением Ученого совета
СПб НИПНИ им. Бехтерева.
Протокол № 10 от 21.10.2010

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД
К КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
ПРИ ШИЗОФРЕНИИ**

(методические рекомендации для врачей)

Санкт-Петербург
2011

Аннотация

В настоящей работе описывается новая методика коррекции когнитивных нарушений у больных шизофренией, разработанная М.В. Ивановым с сотрудниками в отделении биологической терапии психически больных Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, представляющая собой алгоритм диагностики когнитивных нарушений при помощи блока тестов и последующее дифференцированное назначение антипсихотической терапии с учетом выявленных нарушений.

Когнитивные нарушения являются ядерными в структуре шизофрении и в значительной степени определяют уровень социального функционирования пациентов. Диагностика когнитивного дефицита проводится при помощи набора тестов, оценивающих показатели исполнительской функции, различных видов памяти, внимания. Антипсихотики второго поколения обладают способностью улучшать параметры когнитивного функционирования. В зависимости от структуры выявленных когнитивных нарушений предлагается использовать различные варианты поддерживающей антипсихотической терапии, что облегчает соблюдение режима поддерживающей терапии и улучшает качество жизни больных шизофренией. Предназначена для врачей-психиатров.

Организация-разработчик: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Авторы-составители: д. м. н., профессор М.В. Иванов; к. м. н., н. с. М.Г. Янушко

Рецензенты: зав. кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета, д. м. н., профессор Н.Н. Петрова

ВВЕДЕНИЕ

Фундамент современных представлений о когнитивных нарушениях при шизофрении был заложен Э. Крепелином (1919) и Э. Блейлером (1930), в работах которых было обращено внимание на тот факт, что «фасад» из ярко представленных продуктивных расстройств скрывает нарушения памяти, внимания и другие компоненты когнитивного функционирования. Широкий спектр когнитивных функций, повреждаемых болезнью, включает в себя перцепцию, внимание, способность к обучению, память и психомоторные навыки, что оценивается при помощи нейропсихологических, электрофизиологических и психофизиологических проб и тестов. Результаты многих исследований свидетельствуют, что когнитивная дисфункция является стержневой при шизофрении и может быть выделена в отдельный кластер патологии, наряду с позитивной и негативной симптоматикой (Gold J.M., Harvey P.D., 1993; Cannon T.D. et al., 2000; Harvey P.D., Keefe R.S.E., 2001). Когнитивные показатели являются важными индикаторами уровня социального функционирования у больных шизофренией, независимо от их клинического статуса (Green M.F., 2007). В одной части случаев когнитивные нарушения могут рассматриваться как «ядерные» в патогенезе шизофрении, а в другой части, как, например, при установлении корреляций с позитивными симптомами, они являются лишь отражением остроты состояния (Harvey P.D., Keefe R.S.E., 2001). Если когнитивный дефицит — центральная характеристика шизофрении и она связана с функциональным выходом из психоза, то закономерно возникает вопрос: как его можно минимизировать или «нормализовать»? Коррекция нейрокогнитивного дефицита при шизофрении включает в себя наряду с когнитивно-поведенческими мероприятиями и фармакологические методы, на которых мы и остановимся.

У пациентов, длительно принимающих традиционные антипсихотики, оценка выраженности когнитивных нарушений затруднена наличием экстрапирамидной симптоматики, требующей назначения антихолинергических препаратов, прием которых сам по себе способен приводить к когнитивным нарушениям (Green M.F. et al., 1997; Аведисова А.С., Вериго Н.Н., 2001; Мосолов С.Н., 2001).

Антипсихотики второго поколения, по данным многих исследователей, могут оказывать положительное влияние на когнитивное функционирование у больных шизофренией (Meltzer H.Y., McGurk S.R., 1999; Keefe R.S.E., 1999).

Учитывая важность когнитивного дефицита как фактора, лимитирующего реабилитацию и социальное функционирование, данные о том, что атипичные антипсихотики могут улучшать когнитивные функции, вызвали понятный интерес у клиницистов. Целый ряд антипсихотиков нового поколения обладает значительным антагонистическим влиянием на 5HT_{2a} серотониновые рецепторы, в связи с чем было высказано предположение, что взаимодействие с 5HT_{2a} подтипом рецепторов может быть важно для когнитивной сферы, как в плане нивелирования отрицательных эффектов блокады дофаминовых D₂ рецепторов, так и путем прямого воздействия на когнитивные функции (Meltzer H.Y., 1992). Одна из гипотез предполагает, что нарушение моторных, исполнительских функций и ассоциированные с этим негативные симптомы при шизофрении являются следствием избыточной 5HT_{2a} модуляции переднелобных отделов коры (Kasper S., Resinger E., 2003). Опираясь на психофармакологические позиции, можно ожидать, что атипичные антипсихотики (особенно те, которые редко вызывают экстрапирамидные расстройства, имеют 5HT₂ антагонизм) могут быть эффективны для улучшения когнитивного функционирования при шизофрении.

Результаты исследований влияния антипсихотиков нового поколения на когнитивные функции были обобщены S.E. Purdon (2000). Большое число открытых и двойных-слепых исследований, в том числе сравнительных, подтвердили способность атипичных антипсихотиков уменьшать явления когнитивного дефицита, и появились даже оптимистические заявления о способности этих препаратов приостанавливать прогрессирование когнитивных расстройств (Hoff A.L. et al., 1992; Stip E., Lussier I., 1996; Bilder R.M., 1997; Harvey P.D., Keefe R.S.E., 2001; Кабанов С.О., 2007). Мета-анализ (по Мосолову С.Н., 2001) показал, что три из четырех двойных-слепых сравнительных исследований обнаружили достоверное улучшение по крайней мере в одной из когнитивных сфер при применении атипичных антипсихотиков по сравнению с традиционными препаратами. Аналогичные выводы были получены также в 7 из 9 открытых сравнительных исследований (Keefe R.S.E. et al., 1999; Purdon S.E., 2000). В общем эти исследования подготавливают почву для признания положительного влияния новых антипсихотиков на когнитивность.

Таким образом, перед практикующим психиатром, подбирающим поддерживающую антипсихотическую терапию больному шизофренией, встает задача выбора антипсихотика, который не только предотвращал бы рецидивы психоза, но и обеспечивал ка-

чество ремиссии за счет максимальной коррекции проявлений когнитивного дефицита. В связи с этим становятся актуальными следующие вопросы:

- Каким образом можно диагностировать когнитивный дефицит в клинической практике?
- Каковы дифференцированные подходы к назначению антипсихотической терапии с учетом выявленных проявлений когнитивного дефицита?

Уточнению ответов на эти вопросы и посвящена данная работа, преимущество которой по сравнению с рекомендациями-аналогами состоит в комплексном клиническом и клинико-психологическом подходе к проблеме диагностики и коррекции когнитивного дефицита у больных шизофренией.

ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕТОДА

Пациенты с установленным диагнозом шизофрении согласно рубрикам МКБ-10, как переносящие обострение, так и находящиеся в фазе стабилизирующей и поддерживающей антипсихотической терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕТОДА

Противопоказаниями к использованию данной медицинской технологии являются:

- наличие у пациентов ажитации, психомоторного возбуждения, агрессивных и аутоагрессивных тенденций;
- наличие выраженных экстрапирамидных побочных явлений: акатизии, тремора, окулогирных кризов;
- ярко выраженная седация на фоне психофармакотерапии;
- нарушения зрения и слуха, препятствующие проведению тестирования когнитивных функций.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

Методика основана на использовании клинико-терапевтического и клинико-психологического подхода и разработана для применения в условиях психиатрического стационара, но также может использоваться и в стационарах смешанного типа, а также при амбулаторном наблюдении в психоневрологических диспансерах.

Для ее реализации необходимо наличие специалиста — клинического психолога, а также компьютера, удовлетворяющего следующим системным требованиям:

- Операционная система (ОС): Microsoft Windows Server 2003; Windows XP; Windows Vista; Windows 2000 Professional/Server; Windows 98 SE/ME; Windows NT 4.0.
- Компьютер на базе процессора с тактовой частотой не менее 350 МГц для работы под ОС Microsoft Windows Server 2003, Windows XP, Windows Vista и не менее 200 МГц для работы под ОС Windows 2000/ME/98 SE/NT 4.0.
- Объем оперативной памяти: 64 МБ для работы под ОС Windows 98, Windows ME, Windows NT 4.0; 128 мб для работы под Windows 2000; 256 мб для Windows XP, Windows Vista.
- Свободное пространство на жестком диске не менее 50 мб.
- Для хранения пакетов, создаваемых в процессе работы системы, также необходимо предусмотреть достаточное свободное пространство на жестком диске.
- Дисковод для компакт-дисков.
- Монитор и видеокарта с поддержкой режима VGA (разрешение 800 x 600 или выше).
- LPT-порт для подключения ключа защиты.
- Мышь или другое аналогичное устройство.

На персональном компьютере должно быть установлено программное обеспечение, реализующее компьютерные версии приведенных ниже методик. Данное программное обеспечение можно получить, связавшись с международной фирмой *Psychological Assessment Resources Inc.* по адресу в интернете www.parinc.com или 16130 N.-Florida avenue. Lutz, FL 33549, phone: 1800-331-81-78.

Когнитивные функции оцениваются набором стандартизованных тестов, позволяющих судить о степени нарушения и предполагаемой локализации мозговых изменений. Входящие в состав батареи методики максимально полно охватывают когнитивные функции, специфически нарушенные у больных шизофренией, а полученные с помощью этих тестов данные помогают провести как качественный анализ нейрокогнитивного дефицита в конкретный момент времени, так и количественно отследить динамику изменений.

Батарея тестов для оценки нейрокогнитивного дефицита больных шизофренией состоит из 5 тестов, тестирование по которым занимает, в зависимости от скорости выполнения, от 1,5 до 2 часов.

1. Verbal Fluency Test, VFT — Тест на беглость речи (Lezak M.D., 1995). Эта методика позволяет оценить вербальную ассоциативную продуктивность (буквенная часть), нарушения лексической системы (категориальная часть), запас семантической памяти и исполнительскую функцию.
2. Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT (Schmidt M., 1999) — Тест Рея на слухоречевое заучивание. Этот тест применяется для изучения вербальной памяти, заучивания и процесса удержания информации, а также для оценки субъективной организации памяти.
3. Rey-Osterrieth Complex Figure Test — Сложная фигура Рея-Остеррица (Stern R.A., Javorsky D.J. et al., 1999). Оценивает зрительно-конструктивную способность и зрительную память (непосредственное и отсроченное воспроизведение).
4. Wisconsin Card Sorting Test, WCST — Висконсинский тест сортировки карточек (Heaton R.K. 1981). Этот тест применяется для оценки исполнительской функции, когнитивной гибкости, абстрактного мышления и способности формировать, поддерживать и координировать эффективную стратегию категориального мышления.
5. Test of Variables of Attention, TOVA (Lark R.A., Dupuy T.R. et al., 1996) — оценивает внимание, бдительность и импульсивность.

Для оценки результативности терапии применяется шкала PANSS (Kay S.R. et al., 1987). Безопасность терапии оценивается на основании шкалы побочных эффектов UKU (Lingjaerde O. et al., 1987).

Предлагается использование следующих антипсихотиков второго поколения:

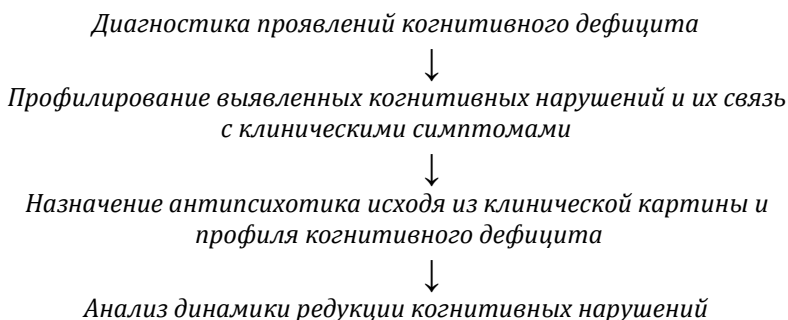
- Рисперидон;
- Рисперидон-конста;
- Кветиапин;
- Оланзапин.

Выбор данных препаратов был обусловлен установленным у них выраженным антипсихотическим действием, сопоставимым с действием традиционных нейролептиков, наряду со способностью оказывать положительное влияние на проявления негативного симптомокомплекса. Другими важными факторами являются хорошая переносимость терапии данными антипсихотиками и большая частота их применения в повседневной медицинской практике.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Алгоритм назначения антипсихотической терапии с учетом возможной коррекции когнитивного дефицита состоит из нескольких последовательных этапов. При этом максимально полное и точное выполнение диагностических и лечебных мероприятий на каждом из этапов повышает эффективность предлагаемого метода.

Этапы психофармакологической коррекции проявлений когнитивного дефицита



1 ЭТАП

Диагностика проявлений когнитивного дефицита

Инструкции для проведения всех тестов предъявляются испытуемому согласно инструкции для каждой из используемых методик. Во время тестирования методики следует использовать в следующем порядке:

1. Тест на оценку функции внимания. Общее время выполнения 25–30 мин.
2. Тест на беглость речи. Общее время выполнения 10–15 мин.
3. Тест Сложной комплексной фигуры Рея–Остерица. Общее время выполнения 10–15 мин.
4. Тест Рея на слухоречевое заучивание. Общее время выполнения 15–20 мин.

5. Висконсинский тест сортировки карточек. Общее время выполнения 25—45 мин.
6. Отсроченное воспроизведение Теста сложной комплексной фигуры Рея–Остерица. Общее время выполнения 5—10 мин.
7. Отсроченное воспроизведение теста Рея на слухоречевое заучивание и задание на распознавание. Общее время выполнения 5—10 мин.

Обработка полученных данных и их интерпретация проводятся в соответствии с методическим руководством каждой из используемых методик и не являются специфичными для целей изучения нейрокогнитивного дефицита данной категории больных.

2 ЭТАП

Профилирование выявленных когнитивных нарушений и их связь с клиническими симптомами

В проведенной нами работе было обнаружено, что больные шизофренией, вне зависимости от номера приступа, испытывают выраженный когнитивный дефицит, касающийся сферы внимания, различных видов памяти, исполнительской функции. Отличием пациентов с первым приступом шизофрении явилась меньшая выраженность нарушений исполнительской функции, вербальной ассоциативной продуктивности по сравнению с пациентами с вторными приступами.

При анализе выявленных когнитивных нарушений было выявлено, что они не формируют однородную структуру, а делятся на несколько категорий, в зависимости от характера взаимоотношений с другими психопатологическими феноменами шизофрении и скорости их редукции в процессе антипсихотической терапии.

Первая категория когнитивных нарушений относится к функциям внимания, бдительности (тест TOVA). При проведении корреляционного анализа было установлено, что динамика преобразований этих расстройств имеет четкую взаимосвязь с редукцией позитивной и общепсихотической и негативной симптоматики по шкале PANSS. Причем именно в первые три месяца терапии, когда происходит наиболее значимая редукция психотических проявлений, наблюдается и наиболее выраженная положительная

динамика функции памяти и бдительности. Такая выраженная взаимосвязь с различными кластерами психопатологической симптоматики и побочными эффектами позволяет назвать эту категорию нарушений «сопряженные».

Вторая категория когнитивных нарушений включает в себя исполнительскую функцию, вербальную ассоциативную продуктивность, стратегию категориального мышления, заучивание, некоторые параметры зрительной памяти (аккуратность и точность воспроизведения рисунка). Показатели тестов, оценивающих данные функции, улучшаются более медленно, то есть отставлено. В части случаев достоверные улучшения отмечаются лишь с шестого, а иногда с девятого месяца терапии (зрительная память), причем были установлены статистически значимые различия в уровне улучшения данных функций у пациентов, принимавших антипсихотики второго поколения, по сравнению с пациентами, принимавшими галоперидол; у последних исполнительские функции, ассоциативная продуктивность не претерпели столь существенных изменений. Такие различия могут быть объяснены меньшей частотой встречаемости ЭПС на фоне приема антипсихотиков второго поколения, а также их способностью более эффективно редуцировать негативную симптоматику, что подтвердилось данными корреляционного анализа: исполнительская функция, стратегия категориального мышления и вербальная ассоциативная продуктивность ассоциировались с выраженностью негативной симптоматики. По мере редукции негативных симптомов больные лучше выполняли тесты, связанные со способностью абстрактно мыслить, формировать и поддерживать стратегию мышления, то есть проявляли более высокий уровень взаимодействия. Поэтому вторая категория когнитивных нарушений может быть названа «ассоциированной» (в первую очередь, с негативным симптомокомплексом).

Необходимо отметить, что у больных с повторными приступами улучшение когнитивных параметров из второй категории происходило более отставлено по сравнению с пациентами с первым приступом, что может быть объяснено большей выраженностью негативного симптомокомплекса у данной группы пациентов. Быстрее всего улучшение когнитивных параметров ассоциированной категории наступало при приеме кветиапина, рисперидона и рисперидона-конста, а при приеме оланзапина улучшение происходило несколько медленнее и было не столь выраженным. В группе больных, принимавших галоперидол, выраженность ЭПС была тес-

но связана с успешностью выполнения тестов на исполнительскую функцию и вербальную ассоциативную продуктивность.

Третья категория когнитивных нарушений касается зрительной (аккуратность и точность при копировании, способность к конструктивному праксису) и слухоречевой памяти: данные тестов, направленных на оценку этих параметров когнитивного функционирования, претерпели наименьшие изменения на протяжении всего исследования. У пациентов, получавших антипсихотики второго поколения, наблюдалась очень медленная положительная динамика по параметрам слухоречевой памяти, она становилась достоверной лишь с девятого месяца терапии. В группе пациентов, получавших галоперидол, не происходило существенного улучшения показателей зрительной и слухоречевой памяти. При этом ни в одной группе не наблюдалось взаимосвязи между слухоречевой, зрительной памятью, конструктивным праксисом и какими-либо группами симптомов, то есть данные когнитивные функции полностью «обособлены» от клинических проявлений шизофрении, и они могут быть выделены как «аутохтонные».

3 ЭТАП

Назначение антипсихотика исходя из клинической картины и профиля когнитивного дефицита

Таким образом, проведение когнитивного тестирования и сопоставление полученных данных с результатами обследования по PANSS и определяемыми клиническими симптомами позволяют разделить пациентов на следующие группы:

- пациенты с преимущественными проявлениями сопряженных когнитивных нарушений;
- пациенты с преимущественными проявлениями ассоциированных когнитивных нарушений;
- пациенты с преимущественными проявлениями аутохтонных когнитивных нарушений.

Согласно полученным нами данным, сопряженные когнитивные нарушения подвергались достаточно быстрой редукции при всех вариантах назначенной антипсихотической терапии. Показатели функции внимания улучшались уже на этапе купирующей антипсихотической терапии и оставались в дальнейшем стабильными во всех терапевтических группах. Таким образом, значительная представленность данного вида когнитивных наруше-

ний свидетельствует, как правило, об остроте состояния больного и не является определяющей для выбора антипсихотика.

Когнитивные нарушения ассоциированной категории подверглись наибольшей редукции при терапии рисперидоном, рисперидоном-конста и оланзапином, назначаемыми в средних терапевтических дозах. При этом редукция когнитивных нарушений ассоциированного спектра была тесно взаимосвязана с редукцией негативной симптоматики, что свидетельствует о способности данных антипсихотиков положительно влиять на расстройства негативного полюса при шизофрении. Рисперидон и рисперидон-конста продемонстрировали равную эффективность в отношении коррекции когнитивных нарушений, при этом необходимо отметить, что данные антипсихотики превосходили кветиапин и оланзапин в скорости редукции нарушений исполнительской функции и вербальной ассоциативной продуктивности, то есть ассоциированных когнитивных нарушений, что связано, по всей вероятности, с обнаруженным нами преимуществом данных препаратов в редукции негативных нарушений.

Группа пациентов с выраженными аутохтонными нарушениями когнитивного функционирования является наиболее проблемной: все параметры зрительной памяти достоверно улучшились к окончанию исследования лишь у пациентов, принимавших кветиапин, независимо от номера приступа. В нашем исследовании кветиапин также явился единственным препаратом, применение которого привело к достоверному улучшению показателей тестов на зрительную и слухоречевую память. Преимущество кветиапина в коррекции компонентов когнитивного дефицита перед другими антипсихотиками второго поколения описывается и другими авторами (Good K.P. et al. 2002; Buckley P.F., 2004). По всей вероятности, данные особенности действия кветиапина связаны с его рецепторным профилем. S. Karur et al. (1999) установили, что высокая степень связывания с D2 рецепторами существует непродолжительное время вскоре после приема таблетки кветиапина, препарат затем перестает связываться с D2 рецепторами из-за «быстрой константы диссоциации», кроме того, кветиапину присущ 5HT₂ антагонизм, который некоторые авторы связывают с улучшением параметров когнитивного функционирования (Kasper S., Resinger E., 2003).

Таким образом, на основании выделения когнитивного профиля больных шизофрений возможен дифференцированный подход к коррекции ассоциированных когнитивных нарушений при помощи

рисперидона, рисперидона-конста и оланзапина, аутохтонных когнитивных нарушений — при помощи терапии кветиапином.

4 ЭТАП

Анализ динамики редукции когнитивных нарушений

Редукция большинства когнитивных нарушений в процессе поддерживающей антипсихотической терапии у больных шизофренией происходит медленно, «отставлено», так, некоторые параметры исполнительской функции, зрительной и слухоречевой памяти улучшаются лишь спустя 6—9 месяцев от начала терапии. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на отмеченное нами улучшение параметров когнитивного функционирования у больных шизофренией при применении антипсихотиков второго поколения, большинство из показателей не достигало нормы к моменту окончания исследования. Это свидетельствует о том, что когнитивный дефицит является фундаментальной частью психопатологии и нейроморфологии шизофрении и его проявления не до конца доступны даже современным антипсихотикам.

Для адекватной оценки выраженности когнитивного дефицита и эффективности применяемой терапии у конкретного пациента следует проводить повторные обследования при помощи блока когнитивных тестов каждые 3 месяца со сравнением полученных результатов с данными предыдущих обследований.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Данные методические рекомендации были разработаны на основе результатов различных курсов антипсихотической терапии у 119 больных, получавших стационарное и амбулаторное лечение в отделении биологической терапии психически больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева в период с 2005 по 2008 год.

Материал исследования первоначально составили 175 больных с диагнозом параноидной шизофрении согласно критериям МКБ-10, переносящих текущее обострение параноидной симптоматики. Через 2 месяца от начала терапии была выделена группа респондеров, составившая 119 больных (67,9%), и нон-респондеров — 56 больных (32,1%). Группа нон-респондеров была выведена из исследования ввиду необходимости принципиальной смены харак-

тера проводимой антипсихотической терапии. В окончательный анализ вошли 119 респондеров.

В зависимости от проводимой терапии были сформированы четыре терапевтические подгруппы: первая (30 человек) включала случаи применения рисперидона, вторая (30 человек) — кветиапина, третья (32 человека) — оланзапина, четвертая (27 человек) — рисперидона-конста.

Группу сравнения составили соответствующие тем же критериям отбора 35 пациентов, получавших лечение галоперидолом. Основные клинико-демографические показатели этой группы были сопоставимы с показателями основной группы и не имели статистически достоверных различий.

Исследование проводилось клинико-терапевтическим, нейропсихологическим и клинико-статистическим методами. Пациентам основной группы назначались следующие антипсихотики: рисперидон (средняя доза $4,7 \pm 1,41$ мг/сут), кветиапин (средняя доза $480 \pm 142,39$ мг/сут), оланзапин (средняя доза $34,2 \pm 13,87$ мг/сут) и рисперидон-конста (средняя доза $39,5 \pm 2,91$ мг/сут). Поскольку пролонгированные формы антипсихотиков предназначены для поддерживающей терапии шизофрении, терапия рисперидоном-конста начиналась с четвертой недели исследования, по достижении пациентами данной терапевтической группы состояния формирования ремиссии на фоне приема таблетированного рисперидона. В группе сравнения средняя доза галоперидола составила $18,8 \pm 7,93$ мг/сут. При возникновении экстрапирамидных побочных эффектов пациентам назначался корректор (тригексифенидил) в дозах от 2 мг до 10 мг в сутки. Курс лечения во всех терапевтических группах составил 52 недели.

Все пациенты проходили клиническое обследование перед началом терапии, оценка по PANSS проводилась еженедельно в течение первого месяца и через 2, 3, 6, 9, 12 месяцев от начала терапии. Экспериментально-психологическое обследование производилось в начале терапии и затем каждые 3 месяца на протяжении годичного наблюдения, то есть на 3-м, 6-м, 9-м и 12-м месяцах от начала терапии. Всего каждому пациенту было проведено 10 визитов.

С первого месяца терапии антипсихотиками второго поколения во всех терапевтических группах отмечалась редукция во всех кластерах психопатологической симптоматики, подтвержденная положительной динамикой рейтинга шкалы PANSS. Суммарный балл по PANSS на момент включения в исследование составлял $96,11 \pm 10,24$ балла. Через 4 недели от момента начала антипсихо-

тической терапии в группе респондеров суммарный балл по PANSS составил $63,03 \pm 10,42$ балла (65,5% от исходного уровня), что указывало на значительную редукцию психотической симптоматики. В группе сравнения суммарный балл по PANSS на момент включения составил $98,71 \pm 8,93$ балла. Через 4 недели от момента начала терапии суммарный балл по PANSS был равен $67,34 \pm 11,78$ балла (68,2% от исходного уровня). Редукция рейтинга баллов была статистически достоверной как в основной группе, так и в группе сравнения ($p < 0,001$).

При анализе динамики редукции рейтинга баллов негативной подшкалы PANSS были выявлены следующие закономерности: в тех терапевтических группах, где пациенты принимали антипсихотики второго поколения, редукция негативной симптоматики к 3-му месяцу терапии происходила достоверно быстрее, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Наиболее существенная динамика наблюдалась при применении рисперидона-конста ($p < 0,05$). Подобная тенденция, не достигшая уровня статистической достоверности, отмечалась и для таблетированной формы рисперидона. Необходимо подчеркнуть, что начиная с 3-го месяца и до конца исследования все антипсихотики второго поколения имели статистически значимое превосходство над галоперидолом ($p < 0,001$) в эффективности воздействия на негативную симптоматику. Данные о закономерностях редукции негативной симптоматики по шкале PANSS в основной группе приведены на рис. 1.

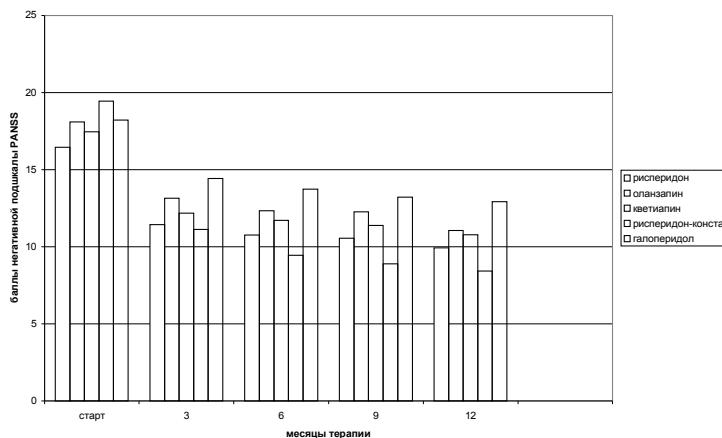


Рис. 1. Сравнительная динамика редукции негативной симптоматики в различных терапевтических группах

Были проанализированы данные шкалы UKU для каждого из препаратов. У получавших лечение рисперидоном и рисперидоном-конста, по сравнению с получавшими кветиапин и оланзапин, достоверно чаще ($p < 0,001$ для рисперидона и $p < 0,01$ для рисперидона-конста) встречались неврологические побочные эффекты, то есть проявления экстрапирамидной симптоматики — тремор, акатизия, мышечная ригидность. При этом необходимо отметить, что данные побочные эффекты имели дозозависимый эффект и, как правило, постепенно редуцировались на протяжении курса поддерживающей терапии: в начале курса терапии галоперидолом и рисперидоном корректоры назначались сопоставимо часто, но если при терапии рисперидоном начиная с 3-го месяца доза тригексифенидила плавно сокращалась, то у принимавших галоперидол к концу года терапии она оставалась на уровне $4,67 \pm 1,98$ мг, что свидетельствует о выраженности экстрапирамидных симптомов в этой группе больных. Начиная с 3-го месяца для кветиапина и 6-го — для оланзапина, корректоры не использовались вовсе.

Анализ динамики когнитивного функционирования в терапевтических группах выявил следующие закономерности. При стартовом обследовании при помощи блока когнитивных тестов было выявлено, что все пациенты испытывают выраженный когнитивный дефицит, затрагивающий сферы внимания, исполнительской функции, вербальной ассоциативной продуктивности, бдительности, слухоречевой и зрительной памяти.

Уже через 3 месяца терапии функция внимания значительно улучшилась во всех терапевтических группах, в последующем все параметры данного теста остаются стабильными на протяжении всего года терапии. В группе сравнения также отмечена положительная динамика функции внимания, но улучшение показателей было не столь динамичным и не достигало уровня, полученного в других терапевтических группах.

Также через 3 месяца от начала терапии получено улучшение показателей беглости речи (тест VFT) во всех терапевтических группах, за исключением пациентов группы сравнения, у которых достоверная положительная динамика ($p < 0,05$) была отмечена лишь к 9-му месяцу терапии, но она оказалась нестойкой, и уже к 12-му месяцу терапии галоперидолом показатели теста вновь ухудшились.

У всех пациентов основной группы наблюдалось постепенное улучшение показателей исполнительской функции (тест WCST), при этом у принимавших рисперидон-конста и рисперидон оно происходило несколько быстрее, чем у пациентов, принимавших кветиапин и оланзапин. В группе сравнения улучшение пока-

зателей WCST происходило медленнее, достигая статистической достоверности лишь для количества использованных карточек к 6-му месяцу терапии. Наиболее стойкими оказались нарушения зрительной и слухоречевой памяти. Лишь у пациентов, принимавших кветиапин, к 12-му месяцу терапии показатели Теста сложной фигуры Рэя–Остерица достоверно улучшились ($p < 0,05$ для аккуратности и точности копирования и организации рисунка; $p < 0,01$ для аккуратности и точности непосредственного и отсроченного воспроизведения), в других терапевтических группах улучшение происходило лишь по отдельным тестовым параметрам. При исследовании функции слухоречевой памяти (RAVLT) некоторое улучшение произошло только через 9 месяцев терапии. Следует отметить, что положительные изменения коснулись только общего количества заучиваемых слов за 5 предъявлений, что, возможно произошло за счет улучшения функции активного внимания. Все остальные показатели в течение всего года терапии оставались неизменными и не зависели от принимаемого препарата. Статистически достоверное улучшение выполнения всех параметров теста к окончанию исследования наблюдалось лишь у пациентов, получавших кветиапин ($p < 0,01$ для ошибки включения; $p < 0,001$ для остальных показателей теста).

Исходя из вышеизложенного, представляется возможным применение следующего алгоритма по выбору различных вариантов антипсихотической терапии:

1. Подбор антипсихотика должен производиться как с учетом клинической картины, так и исходя из результатов обследования когнитивных функций.
2. Степень выраженности того или иного типа когнитивных нарушений может явиться прогностически ценным фактором: у больных с большей представленностью нарушений исполнительской функции можно предполагать большую выраженность негативной симптоматики, а следовательно, и большие нарушения социальной адаптации, больные с выраженными нарушениями зрительной и слухоречевой памяти должны обследоваться на предмет органической стигматизации, поскольку данные нарушения характеризуют нейроморфологический субстрат шизофрении.
3. В зависимости от преобладающей категории нарушений возможна их коррекция различными антипсихотиками: при преобладании ассоциированных когнитивных расстройств можно рекомендовать применение рисперидона-конста и рисперидона, при преобладании нарушении аутохтонной кате-

гории — кветиапина. При этом необходим длительный прием поддерживающей терапии, поскольку для большинства нарушений когнитивных функций характерно очень отставленное улучшение, начиная с 6–9-го месяца терапии.

Таким образом, точкой приложения усилий широкого круга специалистов (врачей, психологов) становится не только уменьшение выраженности симптоматики шизофрении (в первую очередь негативной), но и повышение показателей когнитивного функционирования как патогенетических предикторов картины заболевания, определяющих уровень социального функционирования пациентов. Подобный подход будет согласовываться с современными представлениями о роли когнитивных расстройств в патогенезе шизофрении, в основе которого находится комплекс показателей так называемой базовой когнитивности (вигилитета, вторичной вербальной памяти, исполнительской функции, рабочей памяти) и социальной когнитивности, включающей эмоциональное восприятие, эмоциональную схему, копинг, инсайт (Вид В.Д., 2001), влияющий на функциональный исход у больных шизофренией. Воздействие на базовые показатели когнитивности, таким образом, способно видоизменять параметры социального функционирования больных. Предложенная медицинская технология позволяет выделить показания для использования различных антипсихотиков второго поколения в зависимости от профиля выявленных когнитивных нарушений у больных шизофренией, что ориентирует врача на выбор оптимальной тактики проведения поддерживающей антипсихотической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова А.С. Синдром дефицита, вызванного нейролептиком / А.С. Аведисова, Н.Н. Вериго // Российский психиатрический журнал. — 2001. — № 5. — С. 43–46.
2. Вид В.Д. Психотерапия шизофрении/ В.Д. Вид. — 2-е изд., доп. — СПб.: Питер, 2001. — 428 с.
3. Кабанов С.О. Сравнительная оценка влияния антипсихотической фармакотерапии на когнитивные нарушения у больных параноидной шизофренией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.О. Кабанов. — М., 2007. — 24 с.
4. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С.Н. Мосолов. — М., 2001. — 238 с.

5. Bilder R.M. Neurocognitive impairment in schizophrenia and how it affects treatment option / R.M. Bilder // *Canadian J. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 42. — P. 255–264.
6. Buckley P.F. Maintenance treatment of schizophrenia with quetiapine / P.F. Buckley // *Human Psychopharmacol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 121–124.
7. Cannon T.D. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia / T.D. Cannon, I.M. Rosso, J.M. Hollister et al. // *Schizophrenia Bull.* — 2000. — Vol. 26, № 2. — P. 351–366.
8. Gold J.M. Cognitive deficit in schizophrenia / J.M. Gold, P.D. Harvey // *Psychiatr. Clin. North. Am.* — 1993. — Vol. 16. — P. 259–312.
9. Good K.P. Improvement in cognitive functioning in patients with first-episode psychosis during treatment with quetiapine: an intertrim analysis / K.P. Good, I. Kiss, C. Buiteman et al // *Br. J. Psychiat.* — 2002. — Vol. 43 (suppl). — P. 45–49.
10. Green M.F. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? / M.F. Green., B.D. Marshall, W.C. Virshing // *Am. J. Psychiat.* — 1997. — Vol. 154. — P. 799–804.
11. Green M.F. Cognition, Drug Treatment, and Functional Outcome in Schizophrenia: A Tale of Two Transitions / M.F. Green // *Am. J. Psychiatry*. — 2007. — Vol. 6 (164). — P. 992–994.
12. Harvey P.D. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following treatment with atypical antipsychotics / P.D. Harvey, R.S.E. Keefe // *Am. J. Psychiat.* — 2001. — Vol. 158. — P. 176–84.
13. Heaton R.K. *Wisconsin Card Sorting Test Manual* / R.K. Heaton. — Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1981.
14. Hoff A.L. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients / A.L. Hoff, H. Riordan, D.W. O'Donnel // *Am. J. Psychiat.* — 1992. — Vol. 149. — P. 898–902.
15. Kasper S. Cognitive effects and antipsychotic treatment / S. Kasper, E. Resinger // *Psychoneuroendocrinology*. — 2003. — Vol. 28 (suppl. 1). — P. 27–38.
16. Kay S.R. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia / S.R. Kay, A. Fiszbein, L.A. Opler // *Schizoph. Bull.* — 1987. — Vol. 13. — P. 261–176.
17. Keefe R.S.E. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and

- meta-analysis / R.S.E. Keefe, S.M. Silva, D.O. Perkins, J.A. Lieberman // *Schizophr. Bull.* –1999. — Vol. 25, № 2. –P. 201–222.
18. Lark R.A. Test of Variables of Attention / R.A. Lark, T.R. Dupuy, L.M. Greenberg, C.L. Corman, C.L. Kindschi. — Universal Attention Disorders, Inc., 1996.
 19. Lezak M.D. Neuropsychological assessment. — 3th ed. / M.D. Lezak. — New York: Oxford University Press, 1995.
 20. Meltzer H.Y. The role of 5-HT₂ antagonism in schizophrenia / H.Y. Meltzer // *Current approaches to schizophrenia* / ed. by I. Kan, M. John. — Oxford Clinical Communication, 1992. — P. 10–16.
 21. Meltzer H.Y. The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia / H.Y. Meltzer, S.R. McGurk // *Schizophr. Bull.* — 1999. — Vol. 25, № 2. — P. 233–255.
 22. Purdon S.E. Measuring neuropsychological change in schizophrenia with novel antipsychotic medication / S.E. Purdon // *J. Psychiat. Neuroscience.* — 2000. — Vol. 25, № 2. — P. 108–116.
 23. Stern R.A. The Boston Qualitative Scoring System for the Rey-Osterieth Complex Figure. Professional Manual / R.A. Stern, D.J. Javorsky, E.A. Singer, N.G. Singer et al. — USA, Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc., 1999.
 24. Stip E. The effect of risperidone on cognition in patient with schizophrenia / E. Stip, I. Lussier // *Can. J. Psychiatry.* — 1996. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 35–40.