

Влияние адъювантного применения нифедипина на динамику негативных симптомов в ходе базовой терапии параноидной шизофрении галоперидолом

М.Ю. Попов

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

Резюме. Исследовалось влияние терапии на динамику негативных симптомов у пациентов с параноидной формой шизофрении, получавших галоперидол в комбинации с нифедипином (25 пациентов), галоперидол в виде монотерапии (26 пациентов) либо арипипразол (26 пациентов) в течение 6 недель. Было установлено, что по воздействию на негативную симптоматику комбинация галоперидола с нифедипином превосходила галоперидол и не имела статистически значимых различий с арипипразолом. При этом при адъювантном применении нифедипина редукция негативных расстройств не зависела от динамики позитивных симптомов и экстрапирамидных нарушений, что позволило предположить возможное действие комбинированной терапии галоперидолом и нифедипином на первичные негативные симптомы.

Ключевые слова: шизофрения, негативные симптомы, нифедипин, галоперидол, арипипразол.

The influence of adjunctive use of nifedipine on negative symptoms in patients with paranoid schizophrenia treated with haloperidol

M.Y. Popov

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

Summary. The influence of treatment on negative symptoms was studied in patients with paranoid schizophrenia who received either combination of haloperidol with nifedipine (25 subjects), or haloperidol as monotherapy (26 subjects), or aripiprazole (26 subjects) during 6 weeks. It was demonstrated that combination of haloperidol and nifedipine was significantly superior to haloperidol and did not differ from aripiprazole regarding efficacy towards negative symptoms. Improvement in negative symptoms observed in patients who received nifedipine as an adjunct to haloperidol did not depend on changes in either positive or extrapyramidal symptoms. Results of the study suggest that combined use of haloperidol and nifedipine might be efficacious for primary negative symptoms of schizophrenia.

Key words: schizophrenia, negative symptoms, nifedipine, haloperidol, aripiprazole.

На протяжении последних лет достижения в области фармакотерапии шизофрении сводятся в основном к появлению на фармацевтическом рынке все новых антипсихотических препаратов атипичного ряда. К сожалению, этот процесс мало способствует решению существующей терапевтической дилеммы, связанной с отсутствием возможности оказывать эффективное и сбалансированное влияние на позитивные и негативные симптомы шизофрении одновремен-

но. Очевидно, что атипичные антипсихотические препараты, обладая известной «антинегативной» активностью, все же уступают классическим нейролептикам по эффективности в отношении позитивных нарушений. Во многом это обусловлено особенностями психотропного действия препаратов первой генерации, быстро подавляющих эмоциональное реагирование пациентов и тем самым способствующих скорейшей дезактуализации психотических переживаний.

Наиболее отчетливо позитивная симптоматика, являющаяся одной из основных терапевтических мишеней для классических нейролептиков, представлена в клинической картине параноидной шизофрении. В этой связи поиск путей оптимизации нейролептической терапии параноидной шизофрении по-прежнему остается актуальной задачей. При этом возможные направления оптимизации определяются хорошо известными недостатками классических нейролептиков (выраженностью побочных эффектов и узкой направленностью терапевтического действия). Соответственно, можно говорить о двух основных направлениях оптимизации, первое из которых отражает стремление улучшить переносимость препаратов, второе — расширить их терапевтический потенциал (в первую очередь в сторону негативных симптомов).

Среди существующих стратегий оптимизации фармакотерапии центральное место занимает применение адъювантных средств. И если для улучшения переносимости нейролептиков широко используется адъювантное назначение антихолинергических корректоров (другой вопрос, всегда ли обоснованное), то второе направление возможной оптимизации до сих пор остается не реализованным.

К числу потенциальных адъювантных средств, теоретически способных оказывать благоприятное влияние на динамику негативных симптомов в ходе базовой нейролептической терапии, относятся блокаторы кальциевых каналов. Эти препараты, блокируя электроуправляемые кальциевые каналы и препятствуя избыточному поступлению кальция в клетку, способны вмешиваться в один из ключевых механизмов клеточной гибели. Подобное действие определяет присущую этим препаратам нейропротективную активность и позволяет надеяться на снижение прогрессивности нейродегенеративных процессов [9].

В то же время блокаторы кальциевых каналов (как и другие препараты, не обладающие первичными медиаторотропными эффектами и действующие на уровне вторичных внутриклеточных посредников) способны модулировать весь каскад патологических нейрохимических реакций, не допуская критических изменений гомеостаза нейронов. Результатом может стать, с одной стороны, отсутствие острых реакций на их применение, а с другой, сбалансированное и постепенное развитие терапевтических эффектов, проявляющихся тем сильнее, чем в большей степени в патологический процесс вовлечены все физиологические механизмы клетки. Все это вполне согласуется с действием блокаторов кальциевых каналов, которые оказывают выраженный эффект при патологическом возбуждении и минимально влияют на нормальную электрическую активность нейронов [13].

Представляется очевидным, что оценку терапевтического воздействия на негативные нарушения желательно проводить с учетом эффективности существующих эталонных «антинегативных» средств. В качестве таковых на сегодняшний день рассматриваются антипсихотические препараты атипичного ряда.

Исходя из вышеизложенного, была сформулирована основная цель работы: изучить влияние

адъювантного применения нифедипина на эффективность галоперидола в отношении негативных симптомов параноидной шизофрении и сопоставить характер клинических эффектов данной комбинации препаратов с действием арипипразола.

Выбор нифедипина из числа блокаторов кальциевых каналов был обусловлен незначительной выраженностью побочных эффектов, а также имеющимися экспериментальными данными, предполагающими наличие у этого препарата центрального действия [2]. Выбор галоперидола как средства базовой нейролептической терапии был связан с тем, что среди антипсихотических препаратов первой генерации он является «золотым стандартом» с точки зрения как терапевтической эффективности, так и выраженности побочных эффектов в двигательной сфере [6]. Напротив, выбор арипипразола из числа атипичных антипсихотических препаратов был обусловлен его минимальным влиянием на экстрапирамидную систему [14].

Методы

В исследование включались пациенты с диагнозом «параноидная форма шизофрении» (в соответствии с критериями диагностической рубрики F20.0 МКБ-10) с оценкой не менее 70 баллов по шкале PANSS [8] перед началом 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, а также высокий риск суицидального или агрессивного поведения, период беременности или лактации.

После периода полной отмены предшествующей антипсихотической терапии пациенты в случайном порядке распределялись в одну из трех терапевтических групп, получая галоперидол (20 мг в сутки), галоперидол (в той же дозе) в сочетании с нифедипином (60 мг в сутки) или арипипразол (20 мг в сутки). Препараты назначались перорально, продолжительность курса лечения равнялась 6 неделям.

Динамика психопатологической симптоматики оценивалась по шкале PANSS. Для оценки выраженности экстрапирамидных симптомов (ЭПС) применялись следующие шкалы: BARS [4], регистрирующая проявления акатизии, SARS [12], отражающая симптоматику паркинсонизма, и AIMS [7], оценивающая выраженность дискинезии.

В качестве основного параметра эффективности рассматривалась динамика оценки негативной субшкалы PANSS (сумма пунктов с N1 по N7) к 6-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, анализировались следующие показатели эффективности: изменение суммарного балла шкалы PANSS, изменение оценки позитивной субшкалы PANSS (сумма пунктов с P1 по P7) и изменение оценки субшкалы общей психопатологии PANSS (сумма пунктов с G1 по G16) — к 6-й неделе терапии относительно исходного уровня. При изучении влияния терапии на ЭПС анализировалась динамика суммарной оценки каждой из трех шкал: BARS,

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов			
Показатели	Галоперидол + нифедипин (n = 25)	Галоперидол (n = 26)	Арипипразол (n = 26)
Пол:* жен. / муж.	23 (92%) / 2 (8%)	22 (84,6%) / 4 (15,4%)	24 (92,3%) / 2 (7,7%)
Возраст, лет:**			
среднее (ст. откл.)	36,84 (9,05)	38,04 (10,77)	33,96 (8,87)
медиана	36,0	36,0	33,5
мин.–макс.	23–56	21–67	22–53
Возраст начала болезни, лет:**			
среднее (ст. откл.)	27,80 (6,56)	27,08 (7,36)	25,31 (6,24)
медиана	25,0	24,5	24,5
мин.–макс.	19–40	18–48	17–37
Длительность болезни, лет:**			
среднее (ст. откл.)	9,04 (7,63)	10,96 (8,52)	8,65 (7,09)
медиана	7,0	10,5	6,0
мин.–макс.	2–30	1–37	2–32
* Критерий χ -квадрат			
** Тест Манна–Уитни			
Примечания: Все различия между группами статистически незначимы.			

SARS и AIMS, к 6-й неделе терапии относительно исходного уровня (применительно к шкале AIMS учитывалась сумма первых 10 пунктов). В случаях преждевременного исключения пациентов из исследования применялся метод LOCF (Last Observation Carried Forward) [15].

Сравнение групп проводилось при помощи параметрических и непараметрических статистических методов. Кроме того, применялся множественный регрессионный анализ. Для всех тестов был установлен порог статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Всего в исследование было включено 77 пациентов. Галоперидол в сочетании с нифедипином получали 25 человек, галоперидол в виде монотерапии или арипипразол — по 26 пациентов. Значимых различий между двумя группами пациентов по основным клинико-демографическим показателям отмечено не было (табл. 1).

Терапевтические группы были сопоставимы по исходной выраженности психопатологической симптоматики (шкала PANSS и ее субшкалы) и по тяжести ЭПС (шкалы BARS, SARS, AIMS).

Полностью 6 недель терапии завершили 63 пациента. Досрочно были исключены 5 пациентов (20%), получавших комбинацию препаратов, 4 пациента (15,4%), принимавших галоперидол, и 5 (19,2%) — арипипразол. Значимых различий между группами по показателям преждевременного выбывания из исследования не было. Всем выбывшим пациентам проводилась заключительная оценка. Таким образом, данные всех 77 пациентов, принимавших участие в исследовании, были включены в статистический анализ.

Сравнение результатов лечения между группами проводилось при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), при этом вид терапии рассматривался в качестве независимой переменной (фактора), а динамика оценок по шкалам — в качестве зависимых переменных. Только по негативной субшкале PANSS результаты дисперсионного анализа оказались статистически значимыми ($F = 3,184$; $p = 0,047$). При проведении попарных *post hoc* сравнений между группами по критерию НСР (наименьшая существенная разница) было выявлено превосходство арипипразола над галоперидолом ($p = 0,021$), а также преимущество комбинации галоперидола с нифедипином над галоперидолом на уровне тенденции к статистической значимости ($p = 0,057$). По остальным показателям эффективности значимых различий между группами обнаружено не было (динамика суммарной оценки шкалы PANSS: $F = 0,271$; $p = 0,763$, динамика позитивной субшкалы: $F = 0,517$; $p = 0,598$, динамика субшкалы общей психопатологии: $F = 0,638$; $p = 0,531$).

В связи с тем что выявленная значимость различий между комбинацией галоперидола с нифедипином и монотерапией галоперидолом по негативной субшкале ($p = 0,057$) была близка к заданному уровню статистической значимости ($p < 0,05$), в модель дисперсионного анализа в качестве ковариаты была введена переменная, способная оказывать потенциальное влияние на результат, а именно оценка по негативной субшкале до начала лечения. Окончательные результаты сравнения терапевтических групп по динамике негативной симптоматики представлены в табл. 2. При проведении *post hoc* сравнений было выяв-

Таблица 2. Сравнение терапевтических групп по показателю динамики негативной субшкалы PANSS			
	Галоперидол + нифедипин (n = 25)	Галоперидол (n = 26)	Арипипразол (n = 26)
НЕГАТИВНАЯ СУБШКАЛА			
среднее изменение (ст. откл.)	-5,56 (2,33)	-3,31 (5,79)	-6,04 (3,53)
Дисперсионный анализ			
F = 3,916; p = 0,024			
Значения p при <i>post hoc</i> сравнениях:			
галоперидол + нифедипин	-	0,041	0,659
галоперидол	0,041	-	0,013
арипипразол	0,659	0,013	-

Примечания: В таблице представлены результаты ковариационного анализа (ANCOVA): вид терапии — независимая переменная (фактор), изменение оценки по негативной субшкале PANSS к 6-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем — зависимая переменная, исходная оценка по этой субшкале — ковариата. При *post hoc* сравнении терапевтических групп применялся критерий НСР. Значения p менее 0,05 выделены **жирным шрифтом**.

лено статистически значимое превосходство как арипипразола, так и комбинации галоперидола с нифедипином над монотерапией галоперидолом по динамике негативной субшкалы PANSS.

Изменение средней оценки негативной субшкалы (а также остальных показателей шкалы PANSS) в трех группах пациентов к моменту завершения терапии по сравнению с исходным уровнем отражено на рис. 1.

Для изучения характера связей между основными показателями эффективности терапии в трех группах пациентов были рассчитаны коэффициенты корреляции. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 3.

Результаты сравнения терапевтических групп посредством дисперсионного анализа (ANOVA) представлены в табл. 4. Галоперидол в комбинации с нифедипином вызывал меньшее увеличение суммарных оценок шкалы AIMS (значимо) и шкалы SARS (на уровне тенденции к статистической значимости) по сравнению с галоперидолом в виде монотерапии. Арипипразол вызывал меньшее, чем галоперидол, увеличение суммарного балла этих же двух шкал, причем в обоих случаях статистически значимо. Различий между комбинацией галоперидола с нифедипином и арипипразолом выявлено не было.

На следующем этапе работы изучалось влияние терапии на динамику ЭПС. На рис. 2 отражено изменение средних оценок экстрапирамидных шкал

к 6-й неделе исследования по сравнению с исходным уровнем.

Поскольку при применении галоперидола в сочетании с нифедипином отмечалось, с одной стороны, уменьшение негативной симптоматики, а с другой, снижение выраженности ЭПС по сравнению с монотерапией галоперидолом, был проанализирован характер связи между данными эффектами. Для этого в первую очередь рассчитывались коэффициенты корреляции между динамикой негативной субшкалы PANSS и динамикой экстрапирамидных шкал. Полученные результаты представлены в табл. 5.

Далее проводился множественный регрессионный анализ, при котором в качестве зависимой переменной рассматривалась динамика негативных симптомов (изменение оценки негативной субшкалы PANSS к 6-й неделе), а в качестве независимых — динамика позитивных симптомов (позитивная субшкала PANSS), депрессии (пункт G6 шкалы PANSS) и паркинсонизма (шкала SARS). Результаты регрессионного анализа в трех группах пациентов представлены в табл. 6.

Только при монотерапии галоперидолом данная модель оказалась статистически значимой. При этом было получено следующее уравнение зависимости динамики негативной субшкалы (N) от динамики позитивной субшкалы (P), депрессии (G6) и шкалы SARS: $N = -1,1163 + 0,7403P + 0,0947G6 + 1,0318SARS$. Коэффициенты уравнения при переменных P и SARS значимы на 5% уровне.

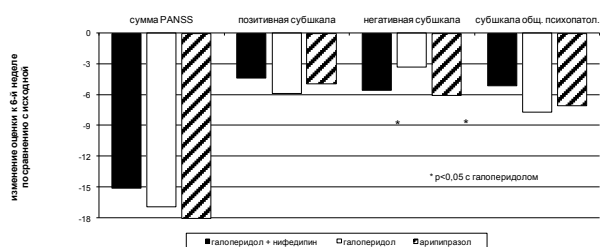


Рис. 1. Средние изменения показателей шкалы PANSS в трех терапевтических группах

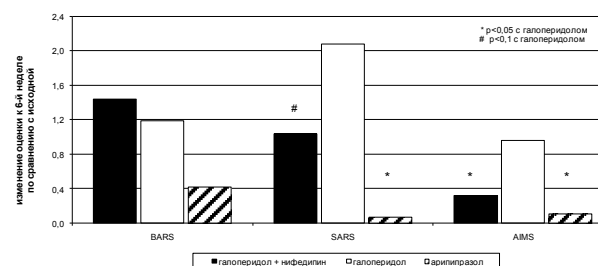


Рис. 2. Средние изменения оценок экстрапирамидных шкал в трех терапевтических группах

Таблица 3. Корреляционные связи между показателями эффективности лечения в трех терапевтических группах

Показатели	Галоперидол + нифедипин (n = 25)	Галоперидол (n = 26)	Арипипразол (n = 26)
Суммарный балл PANSS — позитивная субшкала	0,251	0,761	0,506
Суммарный балл PANSS — негативная субшкала	0,556	0,766	0,233
Суммарный балл PANSS — субшкала общей психопатологии	0,784	0,782	0,911
Позитивная субшкала — негативная субшкала	0,003	0,508	0,248
Позитивная субшкала — субшкала общей психопатологии	-0,124	0,594	0,340
Негативная субшкала — субшкала общей психопатологии	0,215	0,318	0,056

Примечания: В таблице представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между показателями динамики суммарного балла шкалы PANSS и ее субшкал к 6-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем. Статистически значимые коэффициенты (при $p < 0,05$) выделены **жирным шрифтом**.

Данное уравнение объясняет 67% ($R^2 = 0,6709$) вариации зависимой переменной (N).

Результаты проведенного дисперсионного анализа полученного уравнения регрессии приведены в табл. 7.

F-критерий уравнения множественной регрессии значим на уровне много меньшем, чем 0,05. Это говорит об общей значимости уравнения регрессии в группе пациентов, получавших монотерапию галоперидолом.

В двух других терапевтических группах изучавшаяся регрессионная модель не оказалась статистически значимой, хотя при терапии арипипразолом отмечался уровень тенденции к значимости (при $p = 0,1$).

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлены статистически значимые различия между терапевтическими группами по степени редукции негативных симптомов (табл. 2). При этом если отмеченное преимущество арипипразола перед галоперидолом вполне ожидаемо и лишь отражает хорошо известные данные о более высокой эффективности препаратов атипичного ряда в отношении негативных симптомов [5, 10], то обнаруженное превосходство комбинации галоперидола с нифедипином над монотерапией галоперидолом имеет прямое отношение к цели настоящего исследования. Статистическая значимость выявленных различий позволяет сделать вывод о положи-

Таблица 4. Сравнение терапевтических групп по показателям динамики экстрапирамидных шкал

	Галоперидол + нифедипин (n = 25)	Галоперидол (n = 26)	Арипипразол (n = 26)
ШКАЛА BARS			
Дисперсионный анализ			
F = 1,636; p = 0,202			
ШКАЛА SARS			
Дисперсионный анализ			
F = 5,786; p = 0,005			
Значения p при <i>post hoc</i> сравнениях:			
галоперидол + нифедипин	—	0,085	0,109
галоперидол	0,085	—	0,001
арипипразол	0,109	0,001	—
ШКАЛА AIMS			
Дисперсионный анализ			
F = 5,752; p = 0,005			
Значения p при <i>post hoc</i> сравнениях			
галоперидол + нифедипин	—	0,017	0,438
галоперидол	0,017	—	0,002
арипипразол	0,438	0,002	—

Примечания: В таблице представлены результаты дисперсионного анализа (ANOVA): вид терапии — независимая переменная (фактор), изменение оценки соответствующей шкалы к 6-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем — зависимая переменная. При *post hoc* сравнении терапевтических групп применялся критерий НСР. Значения p менее 0,05 выделены **жирным шрифтом**. По шкале BARS *post hoc* сравнения не проводились ввиду отсутствия статистически значимых различий при дисперсионном анализе.

Таблица 5. Корреляционные связи между показателями динамики негативной субшкалы PANSS и экстрапирамидных шкал в трех терапевтических группах

Показатели	Галоперидол + нифедипин (n = 25)	Галоперидол (n = 26)	Арипипразол (n = 26)
Негативная субшкала — шкала BARS	0,353	-0,008	-0,241
Негативная субшкала — шкала SARS	0,258	0,602	0,141
Негативная субшкала — шкала AIMS	-0,039	-0,132	-0,016

Примечания: В таблице представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между показателями динамики негативной субшкалы PANSS и экстрапирамидных шкал к 6-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем. Статистически значимый коэффициент (при $p < 0,05$) выделен **жирным шрифтом**.

тельном влиянии нифедипина на терапевтический потенциал галоперидола в отношении негативных нарушений при лечении пациентов с параноидной шизофренией.

По остальным показателям терапевтической эффективности значимых различий между группами не обнаружено. Отсутствие различий между комбинацией галоперидола с нифедипином и монотерапией галоперидолом свидетельствует, что нифедипин не оказывает существенного влияния ни на выраженность общего антипсихотического действия галоперидола, ни на его эффективность в отношении позитивных симптомов. В то же время отсутствие различий между обеими терапевтическими схемами, включающими галоперидол, с одной стороны, и арипипразолом, с другой, на первый взгляд противоречит тезису о превосходящей эффективности классических нейролептиков над препаратами атипичного ряда по влиянию на позитивную симптоматику. Здесь следует отметить, что подробный анализ динамики позитивных нарушений не входит в задачи настоящей работы, а является предметом отдельного сообщения.

Результаты корреляционного анализа параметров эффективности (табл. 3) способствуют уточнению характера терапевтических преобразований в трех группах пациентов. При этом наибольший интерес представляют данные, отражающие взаимосвязи между динамикой негативных нарушений (негативная субшкала PANSS), позитивных симптомов (позитивная субшкала PANNS) и общей эффективностью терапии (суммарная оценка шкалы PANSS). Эти данные сводятся к следующему. Во-первых, при обеих терапевтических схемах, включающих галоперидол, выявляется статистически значимая положительная корреляция между динамикой суммарной оценки PANSS и динамикой негативной субшкалы, отсутствующая при применении арипипразола. Иными словами, применение галоперидола в качестве базового препарата определяет взаимосвязь динамики негативных расстройств с общей эффективностью лечения.

Во-вторых, и при монотерапии галоперидолом, и при лечении арипипразолом выявляются значимые положительные корреляционные связи между изменениями суммарного балла шкалы PANSS и ее позитивной субшкалы, в то время как при ком-

бинированном применении галоперидола и нифедипина подобная корреляция отсутствует. Это позволяет говорить о том, что при адъювантном применении нифедипина общая терапевтическая эффективность галоперидола перестает быть явно связанной с редукцией позитивных симптомов.

В-третьих, лишь у пациентов, получавших монотерапию галоперидолом, отмечается статистически значимая положительная корреляция между динамикой негативных и позитивных симптомов. Иными словами, если при терапии галоперидолом редукция негативных симптомов связана с уменьшением позитивной симптоматики, то при присоединении к галоперидолу нифедипина, так же как и при лечении арипипразолом, эта связь исчезает.

Полученные данные позволяют утверждать, что адъювантное применение нифедипина не только способствует повышению эффективности галоперидола в отношении негативных расстройств, но и изменяет характер взаимоотношений негативных и позитивных симптомов в ходе терапии. При этом имеются основания говорить о своеобразной «антинегативной» активности комбинации галоперидола с нифедипином, не связанной с воздействием на позитивные симптомы и, более того, определяющей исчезновение зависимости общей эффективности терапии от динамики позитивных расстройств.

В контексте подобного действия нифедипина особый интерес представляет его влияние на ЭПС, которые, как известно, могут вносить значительный вклад в формирование негативных нарушений вторичного характера [1]. Действие нифедипина на ЭПС, связанные с приемом галоперидола, подробно обсуждалось нами ранее [3]. Резюмируя результаты этой части исследования, следует указать, во-первых, на положительное влияние нифедипина на дискинетические расстройства (шкала AIMS) и, во-вторых, на возможную эффективность препарата в отношении симптомов паркинсонизма (шкала SARS) (табл. 4). Причем степень «смягчающего» действия нифедипина на эти побочные эффекты галоперидола такова, что при его адъювантном назначении их выраженность становится практически такой же, как при применении арипипразола. Различия между монотерапией галоперидолом и арипипразолом в отношении

Таблица 6. Вклад позитивных, паркинсонических и депрессивных симптомов в динамику негативных нарушений в трех терапевтических группах						
Регрессионная модель	Галоперидол + нифедипин (n = 25)		Галоперидол (n = 26)		Арипипразол (n = 26)	
	R ²	p	R ²	p	R ²	p
	0,0831	0,6009	0,6709	< 0,0001	0,2388	0,1053
	B	p	B	p	B	p
Зависимая переменная						
негат. субшкала (N)	–	–	–	–	–	–
Независимые переменные:						
позит. субшкала (P)	0,0783	0,3798	0,7403	0,0013	0,0133	0,9141
депрессия (G6)	–0,6927	0,3395	0,0947	0,8616	0,9950	0,0661
шкала SARS	–0,0437	0,8831	1,0318	0,0077	0,4928	0,0961
Свободный член уравнения	–5,1175	< 0,0001	–1,1163	0,5191	–5,5139	< 0,0001

Примечания: В таблице представлены наиболее важные параметры регрессионной модели. R² — коэффициент детерминации (доля вариации зависимой переменной, объясненная регрессионным уравнением); B — коэффициент уравнения регрессии; p — вероятность нулевой гипотезы. Значимые результаты (p < 0,05) выделены **жирным шрифтом**.

симптоматики дискинезии и паркинсонизма отражают известный факт минимального влияния арипипразола на экстрапирамидную систему [14]. В то же время определенный интерес представляет отсутствие значимых различий между терапевтическими группами по выраженности акатизии (шкала BARS).

При сопоставлении действия нифедипина на проявления ЭПС с терапевтическими преобразованиями, регистрируемыми в трех группах пациентов, возникает вопрос: чем именно объясняется влияние этого препарата на эффективность базовой терапии в отношении негативных симптомов? Иными словами, связана ли наблюдаемая «анти-негативная» активность с прямым эффектом нифедипина, либо она обусловлена его корригирующим влиянием на действие галоперидола? Полученные нами результаты хотя и не дают однозначного ответа на этот вопрос, тем не менее приближают к его решению. При этом если корреляционный анализ (табл. 5) указывает лишь на тесную связь динамики негативных нарушений с симптомами паркинсонизма при монотерапии галоперидолом и отсутствие таковой в двух других группах, то данные регрессионного анализа позволяют оценить влияние и других факторов на выраженность негативной симптоматики в процессе терапии.

Регрессионный анализ представляет собой статистический метод, целью которого является определение вклада отдельных независимых переменных в вариацию зависимой, а также степени детерминированности этой вариации независимыми переменными. Хорошо известно, что основными причинами формирования вторичных негативных расстройств являются позитивные нарушения, проявления побочного действия лекарств (в первую очередь лекарственный паркинсонизм) и симптомы депрессии [1]. Метод множественной регрессии как раз и позволяет оценить вклад перечисленных факторов (независимых переменных)

в динамику негативной симптоматики (зависимой переменной) в ходе лечения в каждой из трех терапевтических групп. Только в одной группе (монотерапия галоперидолом) данная модель является статистически значимой (табл. 6), причем вклад в динамику негативной симптоматики вносят как позитивные расстройства, так и симптомы паркинсонизма. Несмотря на отсутствие статистической значимости регрессионной модели в двух других группах, можно отметить связь негативных симптомов с депрессией и паркинсонизмом при лечении арипипразолом (на уровне тенденции к статистической значимости) и полное отсутствие вклада изучавшихся факторов в динамику негативных расстройств при комбинированном применении галоперидола с нифедипином.

Полученные данные, с одной стороны, подтверждают очевидное влияние галоперидола на вторичные негативные проявления, обусловленные тяжестью позитивных симптомов, а также выраженностью лекарственного паркинсонизма. С другой стороны, исчезновение зависимости динамики негативной симптоматики от перечисленных факторов при присоединении к галоперидолу нифедипина свидетельствует, что эта терапевтическая схема может оказывать влияние в том числе и на первичные негативные (дефицитарные) нарушения. В отношении арипипразола подобный тезис представляется менее обоснованным, учитывая связь (пусть и лишь на уровне тенденции к статистической значимости) динамики негативных симптомов с депрессией и паркинсонизмом. В любом случае говорить об «антидефицитарном» терапевтическом действии следует с известной долей осторожности. К примеру, одно из очевидных ограничений настоящего исследования связано с тем, что предложенная модель множественной регрессии не является «исчерпывающей», то есть учитывает далеко не все факторы, способные вносить свой вклад в формирование вторичных нега-

Таблица 7. Дисперсионный анализ уравнения множественной регрессии в группе пациентов, получавших монотерапию галоперидолом

Источники вариации	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средние квадраты	Критерий F	p
Обусловленная регрессией	563,2250	3	187,7417	14,9479	0,000016
Остаточная	276,3135	22	12,5597		
Общая	839,5385				

Примечания: В таблице представлены источники вариации зависимой переменной (динамика оценки негативной субшкалы PANSS к 6-й неделе по сравнению с исходной).

тивных симптомов. Тем не менее данный вопрос, на наш взгляд, заслуживает дальнейшего изучения.

Итак, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что адъювантное действие блокатора кальциевых каналов нифедипина способно модулировать клинические эффекты галоперидола при его применении для лечения пациентов, страдающих параноидной шизофренией. При этом можно ожидать не только повышения терапевтической эффективности в отношении негативной симптоматики, но и снижения выраженности ЭПС. Кроме того, имеются данные о положительном влиянии нифедипина на когнитивное функционирование пациентов, получающих галоперидол [11]. Все это позволяет положительно оценить перспективы адъювантного применения нифедипина в качестве средства оптимизации терапии параноидной шизофрении антипсихотическими препаратами первой генерации.

Выводы

1. Адъювантное применение нифедипина расширяет терапевтический потенциал галоперидола при лечении пациентов с параноидной шизофренией: комбинация галоперидола с нифедипином достоверно превосходит галоперидол и не отлича-

ется от арипипразола по степени редуцирующего воздействия на негативную симптоматику.

2. Действие нифедипина изменяет характер терапевтической динамики негативных расстройств в ходе лечения галоперидолом, определяя исчезновение ее зависимости от редукции позитивных симптомов.

3. Положительное влияние нифедипина на динамику негативных нарушений не связано с его корригирующим действием в отношении экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола.

4. Отсутствие зависимости динамики негативных симптомов от изменений в выраженности позитивных и паркинсонических расстройств при комбинированном применении галоперидола и нифедипина отличает данную терапевтическую схему от монотерапии галоперидолом и может указывать на ее потенциальное влияние на первичные негативные нарушения.

5. Применение нифедипина в качестве адъювантного средства позволяет модулировать клинические эффекты базовой терапии параноидной шизофрении галоперидолом и является перспективной фармакологической стратегией, направленной на коррекцию негативного симптомокомплекса.

Литература

1. Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия. СПб.: Изд. НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2008. 287 с.
2. Козловский В.Л. Экспериментальное исследование психонейроактивности блокаторов кальциевых каналов (обоснование клинического применения): автореф. дис. ... докт. мед. наук / НИПНИ им. В.М. Бехтерева. СПб., 1997. 37 с.
3. Попов М.Ю. Применение нифедипина в качестве корректора экстрапирамидных побочных эффектов классических нейролептиков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 6. С. 28–33.
4. Barnes T.R.E. A rating scale for drug-induced akathisia // Br. J. Psychiatry. 1989. Vol. 154. P. 672–675.
5. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia // World J. Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 7. P. 5–40.
6. Granger B., Albu S. The Haloperidol Story: Annals of Clinical Psychiatry // J. Am. Academy Clin. Psychiatrists. 2005. Vol. 17 (3). P. 137–140.
7. Guy W. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) // Assessment manual for psychopharmacology, revised. Washington DC: Department of Health, Education and Welfare, 1976. P. 534–537.
8. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Rating manual. New York, 1986.
9. LeVere T.E. Recovery of function after brain damage: The effects of nimodipine on the chronic behavioral deficit // Psychobiology. 1993. Vol. 21 (2). P. 125–129.
10. Möller H.J. Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: Methodological issues and clinical consequences // World J. Biol. Psychiatry. 2000. Vol. 1. P. 75–91.

11. Popov M.Y., Kozlovsky V.L., Dzhuga N.P. *The influence of nifedipine to haloperidol effects in schizophrenic patients // Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences – 2009 / ed. by N. Boutros. New York: Nova Science Publishers Inc., 2011. P. 1–14.*
12. Simpson G.M., Angus J.W.S. *Drug-induced extrapyramidal disorders // Acta Psychiatr. Scand. 1970. Vol. 212. P. 11–19.*
13. Speckmann E.-J., Walden J. *Anti-epileptic effects of organic calcium channel blockers in animal experiments // Epilepsy: models, mechanisms, and concepts / ed. by P.A. Schwartzkroin. Cambridge University Press, 1993. P. 462–464.*
14. Swainston Harrison T., Perry C.M. *Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder // Drugs. 2004. Vol. 64 (15). P. 1715–1736.*
15. Waladkhani A.R. *Conducting Clinical Trials. A Theoretical and Practical Guide, 2008. 241 p.*

Сведения об авторе

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

.....