

# СТРАТЕГИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ ГАЛОПЕРИДОЛ

М. Ю. Попов, В. Л. Козловский

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

Высокая распространенность и серьезные социальные последствия когнитивных нарушений позволяют рассматривать их в качестве важной общемедицинской проблемы. Действительно, спектр состояний, при которых отмечается та или иная степень выраженности когнитивных расстройств, чрезвычайно широк: от естественного процесса старения до наиболее тяжелых органических поражений ЦНС (инсульт). Определяющее влияние подобных нарушений на уровень функционирования и качество жизни очевидно. Однако, несмотря на важное медико-социальное значение, методы коррекции когнитивных расстройств разработаны недостаточно.

Все сказанное в полной мере относится к когнитивным нарушениям при шизофрении, изучению которых в последнее время уделяется значительное внимание. Считается, что именно их тяжесть, а не наличие тех или иных психотических симптомов в наибольшей степени предопределяет качество ремиссии и уровень социальной адаптации пациентов, а, следовательно, и прогноз заболевания [8]. Вместе с тем, коррекция когнитивных нарушений у пациентов, страдающих шизофренией, затруднена тем, что эти нарушения могут быть обусловлены не только самим заболеванием, но и основной (антипсихотической) терапией. В наибольшей степени когнитивную дисфункцию усугубляют классические нейролептики (бутирофеноны, пиперазиновые производные фенотиазина, тioxсантены). У атипичных антипсихотических препаратов подобное действие выражено минимально, однако, по мнению ряда авторов, они уступают нейролептикам первой генерации по эффективности, по крайней мере, при терапии обострений шизофрении [3, 15].

Поиск подходов к оптимизации антипсихотической терапии остается актуальной задачей, причем одним из способов ее решения является использование адъювантных средств. Применительно к нейролептикам первой генерации, оптимизация лечения предполагает, прежде всего, повышение безопасности и переносимости. Как известно, для уменьшения выраженности экстрапирамидных побоч-

ных эффектов чрезвычайно широко и в целом достаточно успешно назначаются антихолинергические средства. В то же время, несмотря на эмпирическое использование препаратов различных классов для улучшения когнитивного функционирования, обоснованные стратегии фармакологической коррекции нейрокогнитивной недостаточности при шизофрении отсутствуют.

Можно утверждать, что адекватный выбор адъювантных средств предполагает направленность их действия на патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования когнитивной недостаточности. В соответствии с наиболее известными гипотезами важнейшую роль в развитии когнитивных нарушений отводят первичным нарушениям на уровне аминокислотергических (ВАК-ергических и ГАМК-ергических) [13], а также моноаминергических систем [10]. Функциональная недостаточность ВАК-ергической передачи определяет диффузное снижение неспецифических активирующих процессов в коре больших полушарий мозга, что сопровождается понижением тонуса соответствующих систем, отвечающих за развитие когнитивных функций [6]. С другой стороны, когнитивные нарушения могут инициироваться нейрохимическими процессами второго порядка, связанными с первичной гиподисфункцией ГАМК-ергических систем мозга [17]. Наконец, нарушение моноаминергической передачи в специфических путях проведения нервных импульсов (дофаминергических, серотонинергических, норадренергических), также вызывает снижение когнитивного функционирования [10], вероятно, за счет угнетения специфических функций, прежде всего идеаторной и мотивационной.

Очевидно, что попытка компенсации когнитивных расстройств за счет стимуляции моноаминергической передачи потенциально влечет снижение основного терапевтического действия антипсихотических средств, обладающих моноаминонегативным действием. Поэтому поиск корректоров когнитивных нарушений при шизофрении следует проводить среди препаратов, исключающих их конкурентные взаимодействия с антипсихотиками.

Из числа подобных препаратов нами были выбраны два соединения: гопантевая кислота (пантогам) и глицин. Хотя указанные препараты и не являются прямыми стимуляторами аминокислотергических систем, действие гопантевой кислоты связано с усилением метаболотропных и возможно отдельных медиаторотропных эффектов ГАМК [1], а глицина – с активацией ВАК-ергической передачи за счет аллостерической модуляции NMDA-рецепторного комплекса [9, 19]. Тем самым, по действию на системы возбуждения/торможения указанные препараты в целом являются антагонистами: гопантевая кислота, облегчая ГАМК-ергические процессы, усиливает тормозное влияние, тогда как глицин, стимулируя ВАК-ергическую передачу, напротив, потенцирует процессы возбуждения.

Ранее нами сообщалось о благоприятном влиянии адьювантного применения блокатора кальциевых каналов нифедипина на когнитивное функционирование пациентов с шизофренией на фоне лечения галоперидолом [2, 14]. В свете указанного антагонизма между гопантевой кислотой и глицином любопытным представляется модулирующее действие нифедипина на процессы возбуждения/торможения. Известно, что блокаторы электроуправляемых кальциевых каналов L-типа оказывают выраженный эффект при выраженном (патологическом) возбуждении и минимально влияют на нормальную электрическую активность нейронов [18].

С учетом вышеизложенного была сформулирована **цель** исследования: оценить влияние гопантевой кислоты, глицина и нифедипина на когнитивное функционирование пациентов с параноидной шизофренией, получающих галоперидол, и проанализировать действие указанных адьювантных средств на психотропную активность базовой терапии с применением кветиапина в качестве препарата сравнения. При этом принципиальное значение придавалось вопросу: не снижают ли исследуемые адьювантные средства основное терапевтическое действие галоперидола?

Выбор галоперидола как средства базовой терапии был связан с тем, что, являясь «золотым стандартом» антипсихотической эффективности, он обладает выраженными побочными эффектами, в том числе и в когнитивной сфере [7]. Выбор кветиапина определялся известной способностью этого препарата улучшать когнитивное функционирование пациентов с шизофренией [12].

### **Материал и методы исследования**

В исследование включались пациенты с параноидной шизофренией в соответствии с критериями диагностической рубрики F20.0 МКБ-10, у которых суммарная оценка по шкале PANSS [11] составляла не менее 70 баллов. Не включались пациенты с первым эпизодом шизофрении, органическими заболеваниями ЦНС, острыми или декомпенсирован-

ными хроническими соматическими заболеваниями, артериальной гипотензией и другой патологией сердечно-сосудистой системы, тяжелыми лекарственными аллергическими реакциями в анамнезе, зависимостью от алкоголя или психоактивных веществ, высоким риском суицидального или агрессивного поведения.

Пациенты в случайном порядке распределялись в одну из пяти терапевтических групп, получая галоперидол, комбинацию галоперидола с глицином, комбинацию галоперидола с гопантевой кислотой, комбинацию галоперидола с нифедипином или кветиапин в течение 10 недель. Лечение проводилось в стационарных условиях, препараты назначались внутрь (за исключением глицина, применявшегося сублингвально), их суточные дозы составляли: галоперидол 20 мг, глицин 600 мг, гопантевая кислота 1500 мг, нифедипин 60 мг, кветиапин 600 мг. В качестве сопутствующей терапии при бессоннице, возбуждении, тревоге допускалось кратковременное применение транквилизаторов бензодиазепинового ряда, для коррекции экстрапирамидной симптоматики – тригексифенидила.

Исходная оценка состояния пациентов проводилась после отмены предшествующей терапии, а последняя – по завершению лечения (на 10-й неделе). Когнитивные расстройства измерялись по шкале «Оценка функций, связанных с когнитивными нарушениями при шизофрении» (Schizophrenia Cognition Rating Scale – SCRS) [16], состоящей из ряда субшкал, отражающих выраженность нарушений в следующих сферах: оперативная память, внимание/уровень бодрствования, вербальное обучение и память, пространственное обучение и память, логическое рассуждение и решение задач, скорость обработки информации, социальное познание. Для оценки динамики психопатологической симптоматики в ходе лечения применялась шкала PANSS.

При проведении межгрупповых сравнений анализировались следующие параметры: изменение суммарной оценки шкалы SCRS и ее субшкал, изменение суммарного балла шкалы PANSS и ее субшкал к 10-й неделе терапии по сравнению с исходным уровнем.

При статистической обработке результатов значимость различий между группами определяли посредством непараметрического метода Kruskal-Wallis ANOVA с последующим post hoc сравнением по U-критерию Манна-Уитни. Для дополнительного анализа полученных данных применяли ранговый корреляционный анализ по методу Спирмена. Для всех тестов был установлен порог статистической значимости  $p < 0,05$ .

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городская психиатрическая больницы №3 им. И.И.Скворцова-Степанова». Авторы выражают искреннюю признательность младшему

научному сотруднику НИПНИ им. В.М.Бехтерева Н.П.Джуга, а также администрации больницы и медицинского персоналу за оказанную помощь при проведении исследования.

### Результаты и их обсуждение

Всего в исследование было включено 105 пациентов. Монотерапию галоперидолом получали 20 пациентов, кветиапин – 23, комбинацию галоперидола с гопантеновой кислотой – 20, с глицином – 22, с нифедипином – 20. Межгрупповые различия между терапевтическими группами по основным демографическим характеристикам отсутствовали. По исходным оценкам шкал SCRS и PANSS статистически значимых различий между группами также не выявлялось, за исключением группы пациентов, получавших адъювантно гопантеновую кислоту, у которых отмечались более высокие показатели шкалы PANSS (табл. 1).

Для оценки влияния исследуемых терапевтических схем на когнитивное функционирование пациентов проводилось сравнение динамики показателей шкалы SCRS к 10-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем в пяти терапевтических группах. Результаты межгрупповых сравнений представлены в табл. 2.

Обработка данных методом Kruskal-Wallis ANOVA выявила статистически значимые меж-

групповые различия по субшкале «Вербальное обучение и память» –  $H(4, N=105)=9,792, p=0,044$  и по субшкале «Логическое рассуждение и решение задач» –  $H(4, N=105)=9,786, p=0,044$ . При *post hoc* сравнении (по критерию Манна-Уитни) было обнаружено значимое превосходство комбинации галоперидола с глицином над монотерапией галоперидолом по субшкале «Вербальное обучение и память» ( $Z=-2,493, p=0,013$ ), а также преимущество комбинации галоперидола с нифедипином перед монотерапией галоперидолом по субшкалам «Вербальное обучение и память» ( $Z=-2,286, p=0,022$ ) и «Логическое рассуждение и решение задач» ( $Z=-2,435, p=0,015$ ).

Сравнение динамики суммарного балла шкалы SCRS методом Kruskal-Wallis ANOVA обнаружило межгрупповые различия на уровне тенденции к статистической значимости –  $H(4, N=105)=8,697, p=0,069$ . Учитывая «близость» значения  $p$  к заданному уровню статистической значимости, было принято решение произвести дальнейший анализ потенциальных различий между группами. В результате попарных межгрупповых сравнений (по критерию Манна-Уитни) было установлено, что все терапевтические схемы превосходили монотерапию галоперидолом по степени редукции суммарной оценки шкалы SCRS, при этом кветиапин ( $Z=-2,569, p=0,010$ ), комбинация галоперидола с

Таблица 1

Исходные показатели шкал в пяти группах пациентов

Показатели	Галоперидол	Галоперидол + гопантеновая к-та	Галоперидол + глицин	Галоперидол + нифедипин	Кветиапин
Суммарная оценка шкалы SCRS	49,55	50,00	51,23	52,95	48,48
Суммарная оценка шкалы PANSS**	90,50 *	103,35	94,14 *	94,70	87,48 *
Позитивная субшкала PANSS**	20,25 *	25,60	21,77 *	20,70 *	19,17 *
Негативная субшкала PANSS	22,90	24,90	24,41	25,95	22,83
Субшкала общей психопатологии PANSS**	47,35 *	52,85	47,95 *	48,05 *	44,74 *

Примечания: для выявления межгрупповых различий применялся непараметрический анализ (Kruskal – Wallis ANOVA): вид терапии – независимая переменная (фактор), исходный показатель шкалы – зависимая переменная; \*\* – различия, выявленные методом Kruskal-Wallis ANOVA. При *post hoc* сравнении терапевтических групп применялся U-критерий Манна-Уитни; \* –  $p<0,05$  по сравнению с группой «галоперидол + гопантеновая кислота» при *post hoc* анализе.

Таблица 2

Средние изменения показателей шкалы SCRS при различных вариантах терапии

Показатели	Галоперидол	Галоперидол + гопантеновая к-та	Галоперидол + глицин	Галоперидол + нифедипин	Кветиапин
Суммарная оценка SCRS	-1,95	-4,25	-4,82 *	-5,45 *	-5,65 *
Оперативная память	-1,00	-1,15	-0,55	-0,85	-0,70
Внимание/бодрствование	-0,25	-0,90	-1,41	-1,00	-1,70
Вербальное обучение **	-0,20	-0,70	-1,45 *	-1,20 *	-1,00
Пространственное обучение	-0,40	-0,35	-0,73	-0,55	-0,83
Логика**	0,00	-0,15	-0,45	-1,05 *	-0,96
Скорость обработки информации	0,05	-0,10	-0,09	-0,35	0,00
Социальное познание	-0,15	-0,90	-0,14	-0,45	-0,48

Примечания: для выявления межгрупповых различий применялся непараметрический анализ (Kruskal – Wallis ANOVA): вид терапии – независимая переменная (фактор), изменение соответствующего показателя к завершению терапии по сравнению с исходным уровнем – зависимая переменная; \*\* – различия, выявленные методом Kruskal-Wallis ANOVA. При *post hoc* сравнении терапевтических групп применялся U-критерий Манна-Уитни; \* –  $p<0,05$  по сравнению с группой «галоперидол» при *post hoc* анализе.

глицином ( $Z=-2,115$ ,  $p=0,034$ ) и комбинация галоперидола с нифедипином ( $Z=-2,042$ ,  $p=0,041$ ) – значимо, а комбинация галоперидола с гопантеновой кислотой ( $Z=-1,826$ ,  $p=0,068$ ) – на уровне тенденции к статистической значимости.

Ни по редукции суммарного балла шкалы SCRS, ни по динамике ее субшкал статистически значимых различий между вариантами комбинированной терапии выявлено не было. Кроме того, отсутствовали различия между каждым из этих вариантов и кветиапином.

Резюмируя полученные результаты, следует отметить, что по влиянию на когнитивные нарушения как кветиапин, так и терапевтические схемы, включавшие адъювантные препараты, значимо превосходили галоперидол (за исключением комбинации галоперидола с гопантеновой кислотой, превосходившей монотерапию лишь на уровне тенденции к статистической значимости). При этом, если выявленное превосходство кветиапина над галоперидолом отражает хорошо известное преимущество атипичных антипсихотических препаратов над нейролептиками первой генерации по влиянию на нейрокогнитивное функционирование, то установленные различия между комбинированным лечением и галоперидолом имеют непосредственное отношение к цели настоящего исследования. Эти различия позволяют говорить о положительном влиянии гопантеновой кислоты, глицина и нифедипина на когнитивное функционирование пациентов с шизофренией на фоне базовой терапии галоперидолом. Причем степень этого влияния такова, что действие галоперидола в сочетании с указанными адъювантными препаратами сопоставимо с тем эффектом, который оказывает на когнитивную сферу кветиапин.

На следующем этапе работы изучалось влияние адъювантных средств на основную терапевтическую (антипсихотическую) активность галоперидола. Результаты сравнения терапевтических групп по показателям динамики суммарной оценки шкалы PANSS и ее субшкал представлены в табл. 3.

При обработке данных методом Kruskal-Wallis ANOVA межгрупповые различия на уровне статистической значимости были обнаружены толь-

ко по динамике негативной субшкалы –  $H(4, N=105)=11,336$ ,  $p=0,023$ . При *post hoc* сравнении (с применением критерия Манна-Уитни) было выявлено значимое превосходство комбинации галоперидола с нифедипином над монотерапией галоперидолом ( $Z=-2,666$ ,  $p=0,008$ ). Кветиапин значимо превосходил как монотерапию галоперидолом ( $Z=-3,057$ ,  $p=0,002$ ), так и его комбинацию с глицином ( $Z=-2,214$ ,  $p=0,027$ ), и не отличался от комбинаций галоперидола с нифедипином и гопантеновой кислотой.

Анализ влияния терапии на динамику позитивной субшкалы выявил различия на уровне тенденции к статистической значимости –  $H(4, N=105)=8,917$ ,  $p=0,063$ . При дальнейшем попарном сравнении терапевтических групп по критерию Манна-Уитни было установлено превосходство галоперидола в комбинации с гопантеновой кислотой над остальными вариантами терапии. При этом указанная комбинация значимо превосходила комбинацию галоперидола с глицином ( $Z=-2,682$ ,  $p=0,007$ ) и комбинацию галоперидола с нифедипином ( $Z=-2,299$ ,  $p=0,021$ ), а на уровне тенденции к статистической значимости – монотерапию галоперидолом ( $Z=-1,948$ ,  $p=0,051$ ) и кветиапином ( $Z=-1,863$ ,  $p=0,063$ ).

При проведении межгрупповых сравнений по динамике субшкалы общей психопатологии ( $H(4, N=105)=2,897$ ,  $p=0,575$ ) и изменению суммарной оценки PANSS ( $H(4, N=105)=3,706$ ,  $p=0,447$ ) значимых различий обнаружено не было.

Таким образом, говоря о влиянии адъювантных препаратов на клиническую эффективность галоперидола, следует, прежде всего, указать на более выраженную редукцию симптоматики (в первую очередь позитивной) при включении в терапевтическую схему гопантеновой кислоты. Комбинация галоперидола с глицином, напротив, несколько уступала по эффективности монотерапии галоперидолом, хотя в целом клинически и статистически незначимо. Адъювантное применение нифедипина также не снижало общую антипсихотическую эффективность галоперидола, определяя при этом более выраженное действие на негативные симптомы, сравнимое с эффектом кветиапина.

Таблица 3

Средние изменения показателей шкалы PANSS при различных вариантах терапии

Показатели	Галоперидол	Галоперидол + гопантеновая к-та	Галоперидол + глицин	Галоперидол + нифедипин	Кветиапин
Суммарная оценка шкалы PANSS	-19,15	-22,60	-12,32	-17,60	-20,39
Позитивная субшкала	-5,60	-8,60	-4,27	-4,60	-5,57
Негативная субшкала **	-0,70 #	-3,30	-1,55 #	-3,70 *	-3,83 *
Субшкала общей психопатологии	-12,85	-10,70	-6,50	-9,30	-10,26

Примечания: для выявления межгрупповых различий применялся непараметрический анализ (Kruskal – Wallis ANOVA): вид терапии – независимая переменная (фактор), изменение соответствующего показателя к завершению терапии по сравнению с исходным уровнем – зависимая переменная; \*\* – различия, выявленные методом Kruskal-Wallis ANOVA. При *post hoc* сравнении терапевтических групп применялся U-критерий Манна-Уитни; # –  $p<0,05$  по сравнению с группой «галоперидол» при *post hoc* анализе; \* –  $p<0,05$  по сравнению с группой «кветиапин» при *post hoc* анализе.

**Корреляционные связи между динамикой показателей шкалы PANSS и изменением суммарной оценки шкалы SCRS при различных вариантах терапии**

Показатели	Галоперидол	Галоперидол + гопантеновая к-та	Галоперидол + глицин	Галоперидол + нифедипин	Кветиапин
Сумма PANSS – позитивная субшкала	0,928 *	-0,080	0,863 *	0,850 *	0,624 *
Сумма PANSS – негативная субшкала	0,663 *	0,698 *	0,384	0,393	0,258
Сумма PANSS – субшкала общей психопатологии	0,966 *	0,958 *	0,913 *	0,965 *	0,848 *
Позитивная субшкала – негативная субшкала	0,508 *	-0,497 *	0,071	0,165	-0,282
Позитивная субшкала – субшкала общей психопатологии	0,844 *	-0,087	0,789 *	0,723 *	0,477 *
Негативная субшкала – субшкала общей психопатологии	0,698 *	0,608 *	0,333	0,346	0,001
Сумма SCRS – сумма PANSS	0,462 *	0,025	0,423 *	0,229	0,294
Сумма SCRS – позитивная субшкала	0,469 *	-0,384	0,180	0,309	0,085
Сумма SCRS – негативная субшкала	0,279	0,020	0,326	0,429	0,427 *
Сумма SCRS – субшкала общей психопатологии	0,486 *	-0,001	0,342	0,115	0,038

Примечания: в таблице представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между показателями динамики суммарного балла шкалы PANSS, ее субшкал и суммарной оценки шкалы SCRS к окончанию лечения по сравнению с исходным уровнем; \* – статистически значимые коэффициенты корреляции (при  $p < 0,05$ ).

Для уточнения характера влияния адьювантных средств на эффекты базовой терапии изучались взаимосвязи между динамикой психопатологической симптоматики и изменением уровня когнитивного функционирования в процессе лечения в пяти терапевтических группах. Данные корреляционного анализа представлены в табл. 4.

В группе пациентов, получавших монотерапию галоперидолом, были выявлены статистически значимые положительные корреляции между суммарным показателем PANSS и всеми субшкалами, а также положительные связи между всеми субшкалами попарно. Кроме того, суммарная оценка шкалы SCRS была положительно связана на статистически значимом уровне со всеми показателями шкалы PANSS, за исключением негативной субшкалы.

У пациентов, получавших гопантеновую кислоту, установлены значимые положительные корреляции между суммарным баллом PANSS и показателями негативной субшкалы и субшкалы общей психопатологии, которые в свою очередь были связаны между собой. Позитивная субшкала была отрицательно связана с негативной субшкалой и не имела статистически значимых корреляций ни с суммарной оценкой PANSS, ни с субшкалой общей психопатологии. Хотя суммарная оценка шкалы SCRS значимо не коррелировала ни с одним из показателей PANSS, была отмечена ее отрицательная связь с позитивной субшкалой на уровне тенденции к статистической значимости ( $R = -0,384$ ,  $p = 0,094$ ).

В группе пациентов, получавших адьювантно глицин, были выявлены значимые положительные связи между суммарным баллом шкалы PANSS, позитивной субшкалой и субшкалой общей психопатологии. При этом негативная субшкала не коррелировала ни с одним из показателей PANSS. Оцен-

ка шкалы SCRS была положительно связана с суммарным баллом шкалы PANSS.

Статистически значимые связи между показателями шкалы PANSS в группах пациентов, получавших адьювантно нифедипин и глицин, полностью совпадали. При этом при применении нифедипина отсутствовала корреляция между показателем шкалы SCRS и суммарной оценкой шкалы PANSS. С другой стороны, показатель SCRS был положительно связан с негативной субшкалой на уровне тенденции к статистической значимости ( $R = 0,429$ ,  $p = 0,059$ ).

У пациентов, принимавших кветиапин, характер связей между всеми показателями был абсолютно идентичен таковому в предыдущей группе, с тем лишь различием, что корреляция показателя шкалы SCRS с негативной субшкалой PANSS была статистически значимой (табл. 4).

Сопоставление корреляционных связей при различных схемах терапии указывает на существенные различия в действии исследуемых терапевтических схем. Только при монотерапии галоперидолом отмечены значимые положительные корреляции динамики позитивных нарушений с остальной симптоматикой, а также с когнитивными расстройствами. Во всех остальных группах динамика когнитивных нарушений была в большей степени связана с негативными, нежели позитивными симптомами. Эти данные отражают диффузный характер действия галоперидола с первичным эффектом в отношении позитивных симптомов и вторичным влиянием на остальные психопатологические проявления, а также когнитивные расстройства. Тем самым, результаты корреляционного анализа подтверждают хорошо известный факт, что при обострении психоза развитие эффекта галоперидола связано в

первую очередь с влиянием на позитивную симптоматику.

Статистически значимая отрицательная корреляция между позитивной и негативной субшкалами PANSS, выявленная только в группе пациентов, получавших гопантеную кислоту, указывает на реципрокные изменения выраженности позитивных и негативных симптомов под воздействием указанного адьювантного средства. Характер связей когнитивной шкалы с показателями PANSS свидетельствует об отсутствии у комбинации галоперидола с гопантенной кислотой сбалансированного влияния на различные проявления заболевания.

Адьювантное действие глицина в отношении психопатологической симптоматики и когнитивных нарушений, напротив, представляется гораздо более сбалансированным, и в целом, как и адьювантное применение нифедипина, «приближает» спектр терапевтической активности комбинированной терапии к особенностям действия кветиапина. При этом в наибольшей степени сходство с кветиапином отмечается у комбинации галоперидола с нифедипином. Только при этих двух схемах терапии отмечена связь динамики когнитивных расстройств с выраженностью негативной симптоматики (хотя при применении галоперидола с нифедипином — лишь на уровне тенденции к статистической значимости). Полученные данные говорят о том, что редукция когнитивных нарушений при лечении кветиапином, вероятно, обусловлена пресловутым «антинегативным» эффектом атипичных антипсихотических препаратов, и подобным же эффектом может частично объясняться и благоприятное влияние, оказываемое на когнитивное функционирование адьювантным применением нифедипина.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что и гопантенная кислота, и глицин, и нифедипин способны улучшать когнитивное функционирование пациентов с параноидной шизофренией в ходе лечения галоперидолом и могут применяться в качестве «нейрокогнитивных корректоров». При этом каждый из трех исследуемых адьювантных препаратов оказывает различное влияние на спектр психотропной активности базовой терапии, причем не только (и не столько) «количественно» (степень редукции определенных показателей), но и «качественно» (изменение структуры их взаимосвязей).

Выявленные различия в действии адьювантных средств позволяют говорить о потенциальной возможности их дифференцированного применения для коррекции нейрокогнитивного дефицита при лечении пациентов с шизофренией.

Гопантенная кислота, в соответствии с результатами проведенного исследования, способна потенцировать терапевтическую эффективность галоперидола. Причем действие этого препарата, скорее всего, неспецифично в отношении влияния на

симптомы шизофрении, поскольку оценка сопряженности изменений позитивной и негативной субшкал PANSS выявляет обратную зависимость динамики показателей. Можно полагать, что гопантенная кислота, вероятно, оказывает общий тонизирующий эффект, мобилизуя все системы мозга, и, по-видимому, не имеет точкой приложения патогенетические механизмы развития болезни.

В данном контексте необходимо отметить, что полученные данные о превосходящей эффективности комбинации галоперидола с гопантенной кислотой могут быть связаны с тем, что при сравнении групп пациентов анализировалась динамика абсолютных показателей (показатель шкалы после завершения терапии минус исходный показатель). При этом, как отмечалось, группа пациентов, получавших гопантенную кислоту, отличалась более высокими исходными оценками шкалы PANSS (см. табл. 1) по сравнению с другими группами. Очевидно, что различия в исходных баллах оставляют вопросы относительно более высокой эффективности соответствующей терапевтической схемы, однако эти различия не могут значимым образом сказаться на данных, отражающих характер связей между показателями (т.е. на результатах корреляционного анализа).

Исходя из полученных данных, адьювантное применение гопантенной кислоты представляется наиболее целесообразным в фазе обострения заболевания, когда необходимо усилить действие базового нейролептического средства, параллельно «смягчая» выраженность его нежелательных эффектов в когнитивной сфере. Благоприятным при терапии острой психотической симптоматики оказывается и небольшое депримирующее действие гопантенной кислоты, обусловленное стимулирующей тормозных систем мозга.

В отличие от гопантенной кислоты, глицин не усиливает терапевтическое действие галоперидола, а по некоторым показателям, возможно, даже ослабляет его. Однако характер влияния глицина на показатели шкалы PANSS и когнитивные нарушения может свидетельствовать о его способности воздействовать непосредственно на патогенетические механизмы развития болезни. Это подтверждается анализом сопряженных изменений показателей, определяющих особенности влияния глицина на эффекты галоперидола, суть которых сводится к отсутствию реципрокности в динамике позитивных и негативных симптомов и к сбалансированности динамики когнитивной шкалы со структурой изменений, регистрируемых по шкале PANSS. Учитывая указанную специфику действия глицина, о перспективах его адьювантного применения следует говорить, прежде всего, в тех ситуациях, когда на первый план в клинической картине выступает симптомы негативного круга, в частности при проведении поддерживающей терапии в стадии ремиссии.

Нифедипин, как и глицин, оказывает сбалансированное влияние на психопатологическую симптоматику и когнитивные нарушения в ходе лечения галоперидолом. При этом нифедипин повышает эффективность базовой терапии в отношении негативных симптомов, «приближая» спектр ее психотропной активности к действию кветиапина. С другой стороны, как было показано ранее, нифедипин не нивелирует те клинические эффекты галоперидола, которые в острой фазе терапии выгодно отличают нейролептики первой генерации от атипичных антипсихотических препаратов: более быстрое и мощное воздействие на позитивные симптомы и проявления возбуждения/агрессии, а также более предсказуемый характер результатов лечения [5]. Перечисленные особенности действия нифедипина позволяют рассматривать его как средство оптимизации базовой терапии как на этапе обострения шизофрении, так и при переходе к поддерживающему лечению. Исключительно уместным в данном контексте оказывается и благоприятное влияние нифе-

дипина на выраженность экстрапирамидных побочных эффектов нейролептической терапии [4].

### Заключение

Адьювантное применение гопантевой кислоты, глицина и нифедипина повышает качество терапии параноидной шизофрении галоперидолом, улучшая когнитивное функционирование пациентов. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о перспективах дифференцированного применения указанных препаратов в качестве корректоров нейрокognитивного дефицита на разных этапах лечения. Адьювантное назначение гопантевой кислоты целесообразно при проведении купирующей терапии в стадии обострения, глицина – в ходе поддерживающего лечения в ремиссии. Нифедипин представляется универсальным адьювантным средством, позволяющим оптимизировать терапевтический процесс как при обострении шизофрении, так и при стабилизирующей/поддерживающей терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Перспективы применения препаратов с ноотропным, нейропротекторным действием // *Фундаментальные проблемы реаниматологии (избранные лекции и обзоры)*. Т.4 / Под ред. В.В.Мороз. М.: изд. института реаниматологии РАНМ, 2005. С. 84–113.
2. Джуга Н.П., Козловский В.Л., Попов М.Ю. Влияние нифедипина на эффекты галоперидола при лечении больных шизофренией // *Обозр. психиатр. и мед. психол. им. В.М.Бехтерева*. 2008. № 4. С. 15–19.
3. Козловский В.Л., Незнанов Н.Г. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами: рациональность, стратегия, тактика (сообщение 1) // *Обозр. психиатр. и мед. психол. им. В.М.Бехтерева*. 2008. № 3. С. 4–8.
4. Попов М.Ю. Применение нифедипина в качестве корректора экстрапирамидных побочных эффектов классических нейролептиков // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова*. 2008. № 6. С. 28–33.
5. Попов М.Ю. Адьювантное применение нифедипина при лечении обострения параноидной шизофрении галоперидолом (исследование эффективности комбинированной терапии галоперидолом и нифедипином по сравнению с монотерапией галоперидолом и арипипразолом) // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2012. № 1. С. 71–76.
6. Gilmour G., Dix S., Fellini L. et al. NMDA receptors, cognition and schizophrenia – Testing the validity of the NMDA receptor hypofunction hypothesis // *Neuropharmacol.* 2011. Vol. 62, N 3. P. 1401–1412.
7. Granger B., Albu S. The Haloperidol Story. *Annals of Clinical Psychiatry* // *J. Am. Acad. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 17, N 3. P. 137–140.
8. Green M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? // *Am. J. Psychiatry*. 1996. Vol. 153. P. 321–330.
9. Javitt D.C. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders // *Mol. Psychiatry*. 2004. Vol. 9. P. 984–997.
10. Kahn R.S., Harvey P.D., Davidson M. et al. Neuropsychological correlates of central monoamine function in chronic schizophrenia: relationship between CSF metabolites and cognitive function // *Schizophr. Res.* 1994. Vol. 11, N 3. P. 217–224.
11. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Rating manual. New York, 1986.
12. Kivricik Akdede B.B., Alptekin K., Kitis A. et al. Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2005. Vol. 29, N 2. P. 233–238.
13. Lewis D.A., Moghaddam B. Cognitive dysfunction in schizophrenia. Convergence of gamma-aminobutyric acid and glutamate alterations // *Arch. Neurol.* 2006. Vol. 63. P. 1372–1376.
14. 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)* / N.Boutros (Ed.). New York: Nova Science Publishers Inc., 2011. P. 1–14.
15. Purdon S., Jones B., Stip E. et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone or haloperidol // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000. Vol. 57. P. 249–258.
16. Richard S.E., Keefe P.D., Margaret Poe M.A. et al. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: An Interview-Based Assessment and Its Relationship to Cognition, Real-World Functioning, and Functional Capacity // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163, N 3. P. 426–432.
17. Rossignol E. Genetics and function of neocortical GABAergic interneurons in neurodevelopmental disorders // *Neur. Plast.* 2011. 649325.
18. Speckmann E.-J., Walden J. Anti-epileptic effects of organic calcium channel blockers in animal experiments // *Epilepsy: models, mechanisms, and concepts* / P.A.Schwartzkroin (Ed.). Cambridge University Press, 1993. P. 462–486.
19. Yang C.R., Svensson K.A. Allosteric modulation of NMDA receptor via elevation of brain glycine and D-serine: the therapeutic potentials for schizophrenia // *Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 120. P. 317–332.

## СТРАТЕГИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ ГАЛОПЕРИДОЛ

М. Ю. Попов, В. Л. Козловский

Цель проведенного исследования заключалась в оценке влияния гопантевой кислоты, глицина и нифедипина на когнитивное функционирование пациентов с параноидной шизофренией, получающих галоперидол, и сравнительном анализе действия указанных адьювантных средств на психотропную активность базовой терапии с применением кветиапина в качестве препарата сравнения. Всего было обследовано 105 пациентов: монотерапию галоперидолом (в суточной дозе 20 мг) получали 20 пациентов, кветиапин (600 мг) – 23, комбинацию галоперидола (20 мг) с гопантевой кислотой (1500 мг) – 20,

с глицином (600 мг) – 22, с нифедипином (60 мг) – 20. В результате исследования было установлено положительное действие гопантевой кислоты, глицина и нифедипина на когнитивное функционирование пациентов, получавших галоперидол. Исследуемые адьювантные препараты оказывали различное влияние на спектр психотропной активности базовой терапии, определяя специфические изменения характера взаимосвязей между симптомами. Выявленные различия в действии адьювантных средств позволили сделать вывод о возможности их дифференцированного применения для коррекции ней-

рокогнитивного дефицита на разных этапах лечения пациентов с шизофренией. Включение в терапевтическую схему гопантеновой кислоты представляется целесообразным при проведении купирующей терапии в стадии обострения, глицина – в ходе поддерживающего ле-

чения в ремиссии, нифедипина – и при обострении шизофрении, и при переходе к стабилизирующей/поддерживающей терапии.

**Ключевые слова:** шизофрения, когнитивные нарушения, гопантеновая кислота, глицин, нифедипин, галоперидол, кветиапин.

## STRATEGIES FOR PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF COGNITIVE PROBLEMS IN PARANOID SCHIZOPHRENICS TREATED WITH HALOPERIDOL

M. Yu. Popov, V. L. Kozlovsky

The goal of this investigation was studying the effects of gopanten acid, glycine and nifedipine on the cognitive functioning of patients with paranoid schizophrenia treated with haloperidol, as well as comparative analysis of these adjuvants' influences on the psychotropic effect of the key medication, in comparison with quetiapine. Material: 105 patients, of them 20 patients received haloperidol (daily dose 20 mg), 23 patients were treated with quetiapine (600 mg), 20 patients received combined therapy of haloperidol (20 mg) + gopanten acid (1500 mg), 22 patients received haloperidol (20 mg) + glycine (600 mg), and 20 patients received haloperidol (20 mg) + nifedipine (60 mg). The results of investigation showed positive effects of gopanten acid, glycine and nifedipine on cognitive functioning of paranoid schizophrenics treated

with haloperidol. The adjuvant drugs seem to produce different effects on the key psychotropic medication that show in specific changes of relations between symptoms. These differences form the ground for the conclusion about perspectives of their differential use for correction of neurocognitive deficit in schizophrenic patients at different stages of treatment. Thus gopanten acid seems to be helpful in acute phase of treatment, glycine could be recommended as a part of maintenance treatment in remission, while nifedipine is indicated in exacerbations of the disease and in the phase of transition to stabilization / maintenance treatment.

**Key words:** schizophrenia, cognitive problems, gopanten acid, glycine, nifedipine, haloperidol, quetiapine.

---

**Попов Михаил Юрьевич** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинко-экспериментальных исследований новых психотропных средств ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В.М. Бехтерева» Минздравсоцразвития; e-mail: popovmikhail@mail.ru

**Козловский Владимир Леонидович** – доктор медицинских наук, руководитель отделения клинко-экспериментальных исследований новых психотропных средств ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В.М. Бехтерева» Минздравсоцразвития; e-mail: kvl1958@mail.ru